

三重大学緩和ケアセミナー2020

令和2年10月29日

疼痛緩和のための医療用麻薬適正使用

QOL向上を目的とした適正使用のため
心がけたいこと

三重大学医学部附属病院

緩和ケアセンター/緩和ケア科

松原 貴子

今日の内容

「不適正使用」から「適正使用」への転換のため心がけたいこと

- 疼痛の病態評価
- 自覚症状の評価が困難な場合：小児・高齢者・せん妄
- オピオイドの導入・選択・調整のコツとポイント
- ケミカルコーピング/薬物乱用・依存
- 疼痛困難な病状・状態への関わり
- ケアの重要性
- 症状緩和は意思決定支援

痛みとは

An unpleasant **sensory and emotional experience** associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage

- 不快な感覚的・情動的な体験
- 実際の組織損傷に伴って生じる場合と、組織損傷が生じているような表現をもって表される

痛みは常に主観的であるため、**共有することが原則的に不可能な症状**である。

医療用麻薬の適正使用

- × 何でもかんでも使うこと
- × 厳しく管理し使いづらくすること

医療用麻薬の適正使用は、手段であって目標ではない
患者が、自分の優先事項を大切にし価値観に沿った生活
ができることを目標にして、痛みを和らげること

痛みが楽になると

- 日常生活が送りやすくなる(生活視点)
- 治療も受けやすくなる(治療視点)

余分な薬を飲まなくても済むようになる

オピオイドと「麻薬」

「麻薬及び向精神薬取締法」

オピオイド

医療用麻薬

- ・コデイン散(10%)
- ・コデイン錠(20mg)
- ・モルヒネ
- ・オキシコドン
- ・フェンタニル
- ・メサドン
- ・タペンタドール など

麻薬指定なし

- ・コデイン散(1%)
- ・コデイン錠(5mg)
- ・トラマドール
- ・ペンタゾシン
- ・ブプレノルフィン
- ・ナロキソン など

オピオイドではないが麻薬に指定されているもの

- ・ケタミン、コカイン

その他の“ドラッグ”

- ・LSD、MDMA など

覚せい剤

大麻

「覚せい剤取締法」

「大麻取締法」

事例をみてみよう

事例①

- 胃がんにて胃全摘術後、大動脈周囲リンパ節転移再発に対して治療中の患者さん
- 職業: 土木作業員
- 嗜好: 飲酒 機会飲酒程度、たばこ 1箱/日
- 心窩部痛に対してオピオイド使用中。しかし、徐放性製剤を内服しても眠いだけで効いた気がしないからということで増量せず、速放性製剤を1日7~8回使用していた。痛かったらどれだけでも飲んでいいからね、と医師からも看護師からも薬剤師からも言われていた。速放性製剤を内服するとすーっと薬になるとのこと

⇒さて、どうしたらよいのであろう

痛みそのものと鎮痛薬使用状況 に関する評価

- がん疼痛
 - オピオイドを適切に使用する
 - オピオイド以外の鎮痛の考慮、生活上の工夫
- 徐放性製剤による眠気
 - オピオイドの選択、生活上の工夫
- 速放性製剤の頻用
 - 突出痛の評価、使用状況・効果の評価、生活上の工夫
- 依存？ケミカルコーピング？
 - その使用方法の理由を探る トータルペインに配慮する

事例②

- 5年前 食道癌を内視鏡的切除した既往のある患者さん
- 数カ月前から頸部痛がひどく、最近では左腕全体に電撃痛が生じる
- 職業：医療関係者
- 整形外科にかかるも一向に良ならず、「拷問」のようなMRI検査で腕神経叢～第5、6頸椎に浸潤する腫瘍が判明した
- 仰臥位は困難で、全身麻酔生検時の全身麻酔は鎮静入眠後仰臥位となる状況。放射線治療の実施にあたって高濃度のオキファスト注[®]を使用したか、体位をとるのも「地獄」であった。せん妄がみとめられるようになってしまった。
- ⇒さて、どうしたらよいのであろう

痛みそのものと鎮痛薬使用状況 に関する評価

- 病態の把握と治療方針
 - 癌の病理診断(生検にて腺癌、食道癌の再発転移? 治療計画は?)
 - 頸椎浸潤、腕神経叢浸潤に伴う高度の疼痛
- 高度の疼痛へのオピオイド投与によりせん妄発症
 - オピオイド以外の薬剤使用(鎮痛補助薬)
 - 腕神経叢ブロックの実施
 - 生活上の工夫
- 生じる多彩な症状のバランスをどうとるか?

事例③

- 直腸がんにて直腸離断術後。無再発だが、閉鎖した会陰部が痛く経過観察のため通院中の患者
- 職業：主婦
- 嗜好：酒・たばこともになし
- 会陰部の痛みに対して、オピオイドを使用中。しかし、徐放性製剤を内服しても座れば痛いということで、速放性製剤を1日5-6回使用していた。痛かったらどんだけでも飲んでいいからね、と医師からも看護師からも調剤薬局薬剤師からも言われていた。でも使ってもさほど良くなり、どうして手術を受けたんだろう、こんなことなら受けなかった方が良かったと考え悩んでいる。

⇒さて、どうしたらよいのであろう

痛みそのものと鎮痛薬使用状況 に関する評価

- がんサバイバー
 - がん疼痛？ 非がん疼痛？
- 会陰部の慢性疼痛（再発は、ない）
 - いつから？ 疼痛の評価、生活上の工夫
- オピオイド使用中
 - 目的、適正使用、レスキューは必要か？
- オピオイドに関する情報共有不足
 - 慢性痛の認識、情報提供の在り方、連携の取り方

事例④

- 卵巣癌 進行期・化学療法継続中の患者さん
下腹部痛のためオピオイドを内服していた
 - 骨盤内膿瘍があり、今回の入院時には39度近く発熱したため化学療法が中止となった。
 - 入院時には痛みが強いと訴えていたが、今は「痛い」との訴えない。医療者が会話がつじつまが合っていないと感じることも多い。
 - ベッドに端座位となっていることが多い。看護師が促すと横になろうとするが、すぐに体を起こそうとする。すわる→すぐに横になる→の繰り返しで、夜間も休めていない様子である。
- ⇒どうしたらいいのでしょうか。

痛みそのものと鎮痛薬使用状況 に関する評価

- せん妄の原因は
 - 感染症、病態？
- 骨盤内の腫瘍によるがん性疼痛
 - オピオイド使用する必要がある程度の痛みが前からあった
 - 現在訴えはないが、本当に痛みはないのか？
- せん妄の治療は？

疼痛の病態評価

適正使用の入り口

オピオイド鎮痛薬の使用方針

がん性・非がん性、急性期・慢性期に分けて捉えること。
各カテゴリーでオピオイド鎮痛薬の使用方針が異なる！

- がん患者の痛みは、がん性疼痛と非がん性疼痛に区別して扱う
- がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の選択は、鎮痛効果、利便性、副作用、安全性、付加価値を考慮して行う
- 非がん慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬は、依存・乱用の不適切使用に十分留意する
- 急性期の疼痛に関しては、痛みの慢性化を予防するために集学的疼痛治療を行うことが重要である。

痛みの分類

慢性
疼痛

がん性疼痛

非がん慢性疼痛

急性
疼痛

骨転移による運動痛
突出痛

周術期疼痛
各種炎症性疼痛
等

がん性疼痛

非がん性疼痛

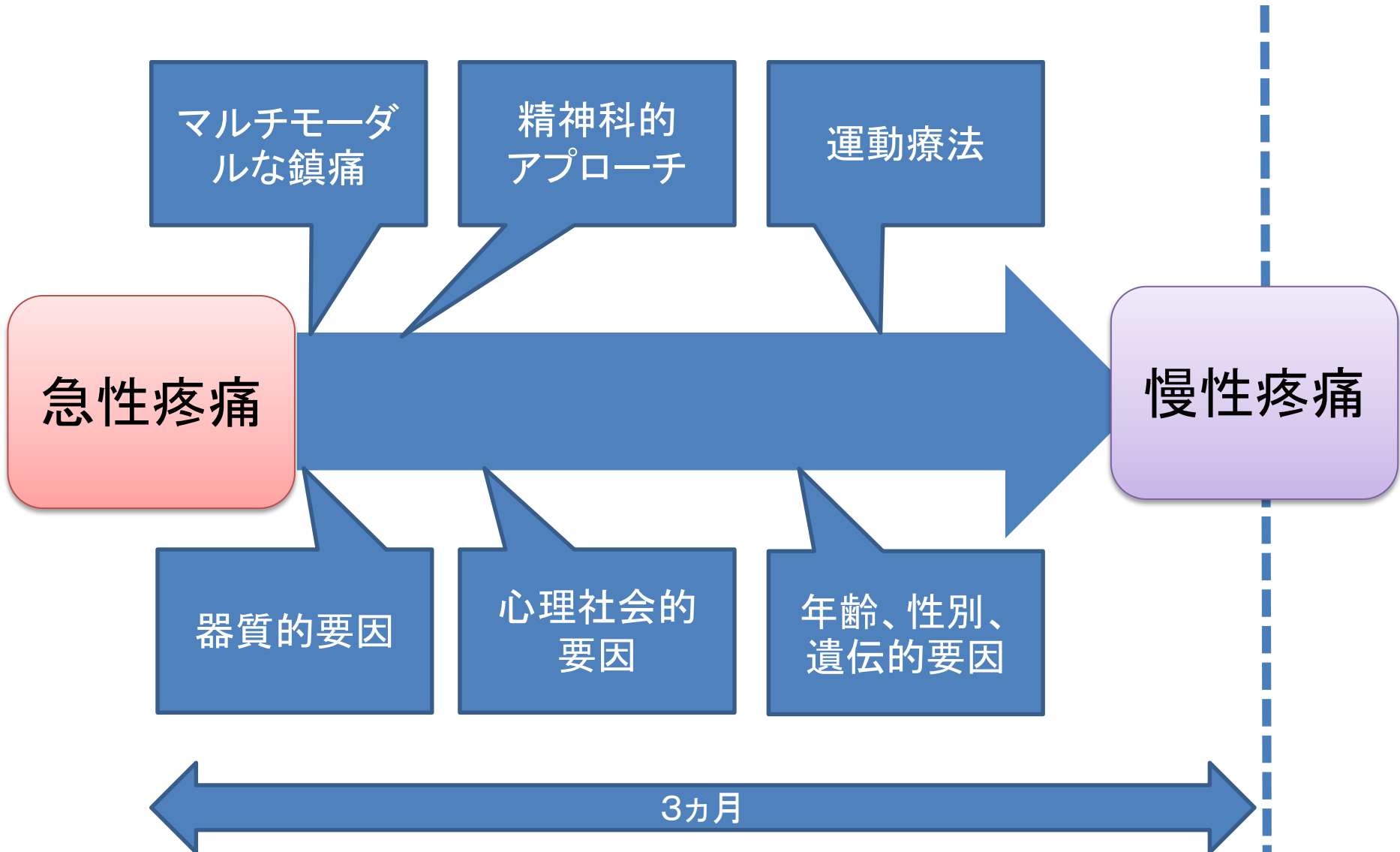
がん患者の身体的疼痛

- がんの直接作用による痛み
 - がんの増殖、転移、浸潤
- 治療に関連する慢性疼痛
 - 化学療法に関連する痛み
 - 外科的治療による痛み
 - 放射線療法に関連する痛み
 - ホルモン療法に関連する痛み
 - 骨髄移植などに関連する痛み
 - ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死
- “がん”や“がん治療”と直接関係のない痛み
 - 長期臥床による筋筋膜痛、褥瘡
 - 帯状疱疹、既存の疾患による痛み

がん(性)疼痛

非がん性(慢性)疼痛
としての取り扱い

集学的疼痛管理



がんサバイバーの痛み

慢性疼痛を持つサバイバー 34.6%

慢性疼痛を持つ一般成人 20.4%

HICPを持つサバイバー 16.1%

HICPを持つ一般成人 8.0%

※HICP (high-impact chronic pain) : 過去6カ月のほぼ毎日生活または仕事の活動を制限するような慢性疼痛

非がん慢性疼痛に対するオピオイド 鎮痛薬

- 痛みのために低下していたQOLを改善することを目的とする
- 患者の選択を厳重に行う
- インフォームドコンセントを行う
- 副作用に留意していく必要がある
- 可能な限り最小量にとどめる
 - 経口モルヒネ換算で60mg/日以下の治療が原則で、90mg/日を上限と考える
- 治療期間は3カ月であり、最長でも6カ月で減量・休薬を苦慮する
 - ترامadolはこの限りでないが、不要な長期使用は避ける
- 常に患者評価と薬物管理徹底する

オピオイドの長期投与での注意点

- 痛覚過敏

耐性形成とは異なり、増量によりむしろ痛みが増悪する。

高用量・長期間投与で発現することが多いが、不明な点が多い。

- 性腺機能障害

長期使用により、視床下部-脳下垂体系を中心とした内分泌系に影響を与える

症状の評価が困難なとき

小児の疼痛評価の手法

- 痛みの表現：年齢、認知能力、社会的文化背景に左右される
- 発達段階
 - 2-4歳：痛みがあることを言葉によって表現する能力の獲得
 - 5歳までに：痛みについて、次第に「少し」「いくらか」「とても」などと区別して言葉で表現することを学ぶ
 - 6歳までに：痛みの強さについてはっきりと区別できる
 - 7-10歳：なぜ痛いのか説明できる

急性の痛みと慢性的な痛み

- 急性の痛みを表す主な行動上の指標
 - 表情
 - 身体の動き方や姿勢
 - なぐさめに反応しない
 - 泣く
 - うめく
- 痛みが持続するようになると軽減するかも
- 持続性の痛みが急に悪化する場合には、軽減していることはない

小児の疼痛評価：QUESTTアプローチ

- Question the child 子どもに尋ねる
- Use Pain rating scale ペインスケールを用いる
- Evaluate behavior and psychological changes
行動や心理的な変化を評価する
- Secure the parent' involvement
両親の関わりを担保する
- Take the cause of pain into account
痛みの原因を考慮する
- Take action and evaluate results
痛みに対処し、その結果を評価する

高齢者で コミュニケーションに制限がある場合の 持続痛の評価

持続痛を評価する身体的尺度

1. **表情**: しかめ面、ゆがんだ表情、前額部のしわ、早いまばたきや目をかたくなに閉じている、歯をむき出す
2. **発声や発語**: うめく、ため息、不平、泣く、叫ぶ、助けの求め
3. **動作**: 歩行時痛みのある部分をかばう、ゆっくり歩く、痛みの部分をさする、こわばった姿勢で座る、落ち着きがなく徘徊する、硬直した姿勢をとる
4. **対人行動の変容**: 他人に身体を触られることを嫌がる、攻撃的、ケアへの抵抗、反応が乏しくなる
5. **日常生活の変化**: 食事の拒否や食欲変化、日常生活行動の減少、安静時間の長期化、睡眠パターンの変化、ルーチン行動の中止、徘徊の増加
6. **精神状態の変化**: 痛みによると思われる精神状態の変化(せん妄や薬剤などの原因が考えにくいとき)

PAINAD

(Pain Assessment IN Advanced Dementia)

	0	1	2
呼吸 (非発声時)	正常	随時の努力呼吸 短期間の過換気	雑音が多い努力呼吸、 長期の過換気、CS呼吸
ネガティブな 啼鳴	なし	随時のうめき声、ネガ ティブで批判的な内容 の小声での話	繰り返す困らせる大声、 大声で呻き苦しむ、泣く
顔の表情	微笑／無表情	悲しい、おびえている ／不機嫌な顔	顔をゆがめている
ボディラン ゲージ	リラックスして いる	緊張／苦しむ、行っ たり来たりそわそわして いる	剛直／握った拳 膝を曲げる／引っ張る 押しのける、殴りかかる
慰めやすさ	慰める必要な し	声掛け、接触で気をそ らせる、安心する	慰めたり、気をそらした り、安心させられない

それぞれ0～2点の10点満点で評価

せん妄患者であっても痛みを苦しいと 感じているか

- 意識レベルには変動があり、意識が保たれて時間帯がある⇒言語表現できなくても痛みを認識できている可能性が高い
- 様子や行動の変化があり(表情、声の出し方、身体の動き)、情動が不安定になっている場合、痛みや痛み以外の身体的苦痛の存在を疑ってみる

痛み＋せん妄の臨床像別の治療方針

	明らかに痛みがある		痛みがあるかはっきりしない場合
	せん妄は回復するはず、の場合	せん妄は回復しなさそう、の場合	
治療目標	せん妄がすっきりなくなって鎮痛できる	せん妄と痛みの両方がおさまる	痛みがあるかを見極める
具体的な治療方針	<ul style="list-style-type: none"> せん妄の原因となったオピオイド以外で鎮痛する（オピオイドの変更、神経ブロック、放射線治療など） 抗精神病薬は補助的 	<ul style="list-style-type: none"> 鎮痛薬と抗精神病薬の併用を調整する 	<ul style="list-style-type: none"> 鎮痛かせん妄の治療のいずれかを行い、症状が緩和するかを評価する

明らかに痛みがある せん妄は回復するはず、の場合

痛みに対して増量したオピオイドでせん妄が出現した場合

治さなければいけないせん妄

- オピオイド減量
- オピオイドのスイッチ
用量が少なければフェンタニル貼付剤へ
用量が多ければメサドンも検討
＝通常の μ 受容体アゴニストとは異なる作用機序で)
- NSAIDs、アセトアミノフェンの併用を強める
- 突出痛の強度が強く、痛みが軽減している時間帯にせん妄になる
放射線治療や神経ブロック

明らかに痛みがある せん妄は回復しなさそう、の場合

- 痛みもあるが、せん妄も臓器障害などで回復が見込めなさそうな場合（終末期：死亡直前期）
- 治療目標は、「せん妄と痛みの両方が（そこそこいいところに）おさまる」
- 患者の、それまでの価値観や考えに沿った治療目標の設定が必要

痛みがあるかはっきりしない場合

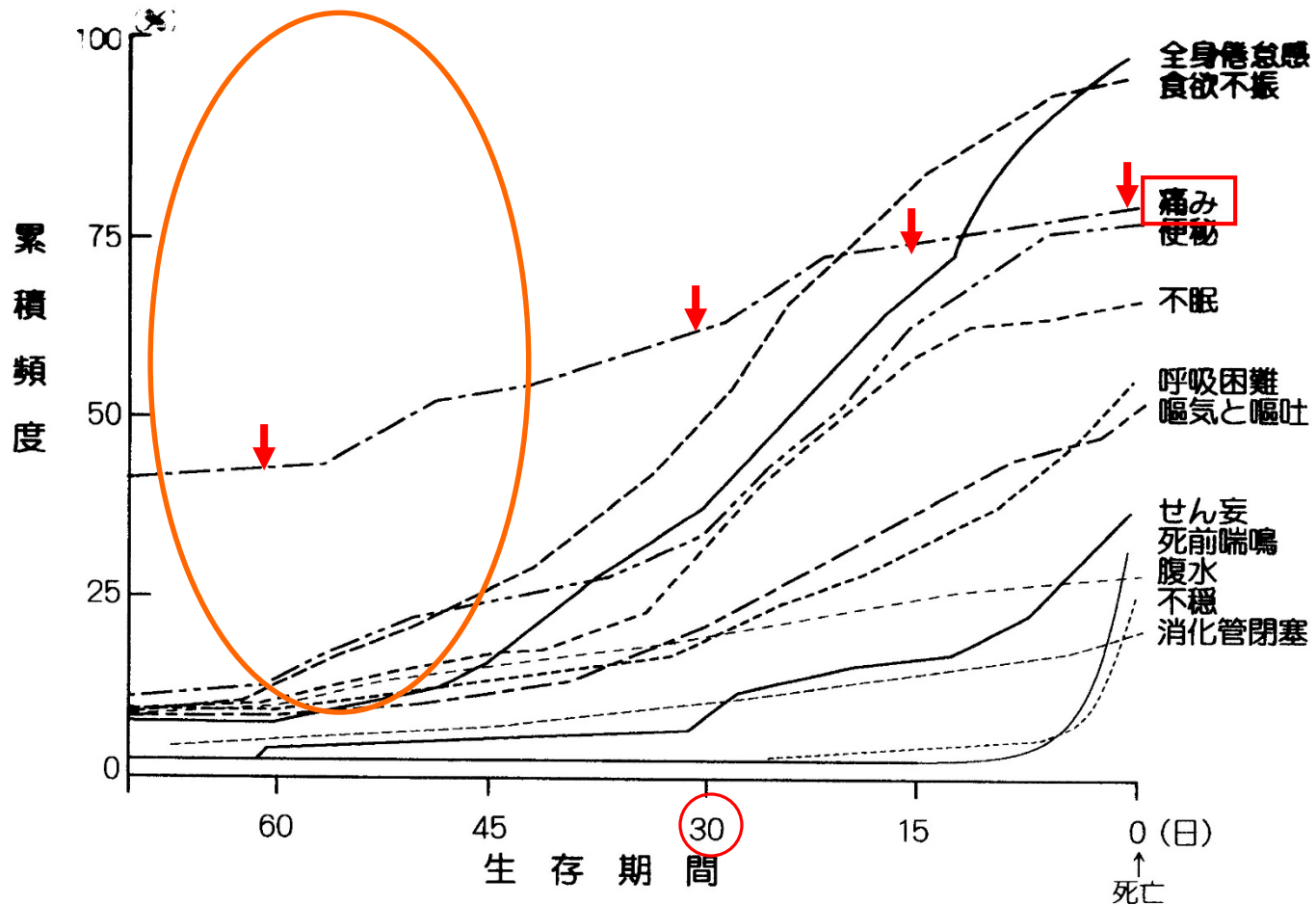
- 当面の目標は病態を見極めること
痛いからせん妄になっているのか
or せん妄になっているから痛みの表出が増えているのか
 - 治療方針
 - ① 痛みの治療を強めてみてせん妄が減るか
 - ② せん妄の治療をしてみても痛みの訴えが減るか
- ※抗精神病薬を使用した後に痛みの訴えが減ったからといって痛みがなくなったとは限らない。はっきりと訴えることができなくなっただけかも

オピオイドの導入・調整の コツとポイント

どのオピオイド鎮痛薬を選択するか

- 鎮痛効果はどうか
天井効果、鎮痛効果の優劣
- 利便性はどうか
剤型のラインナップ、薬価
- 副作用はどうか
便秘、悪心・嘔吐、眠気
- 安全性はどうか
薬物代謝、薬物相互作用
- 付加価値はあるか
呼吸困難、神経障害性疼痛への効果

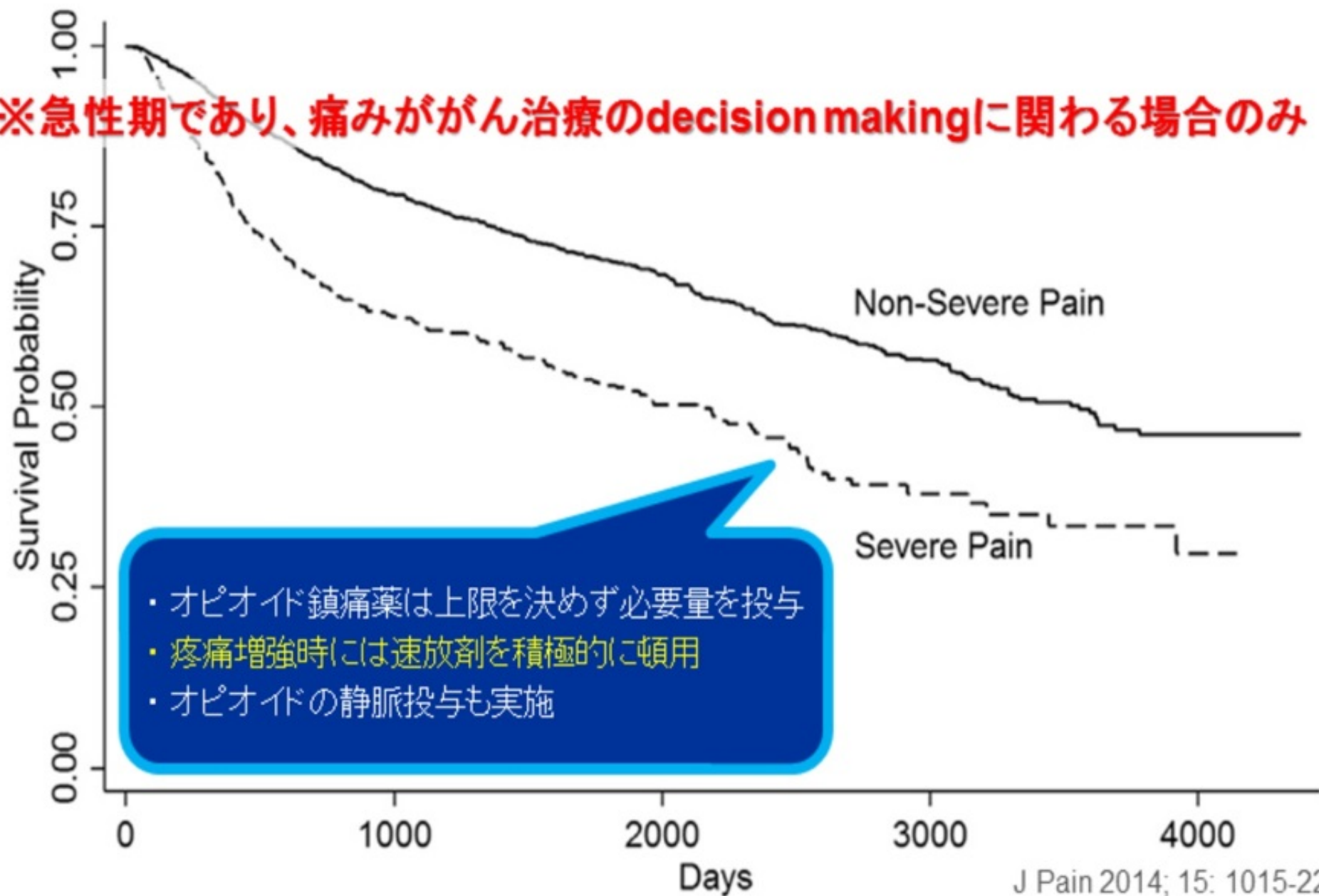
身体症状の出現時期



恒藤 暁. 最新緩和医療学. 最新医学社, 1999

強い痛みは、がん患者の生命予後を規定する独立した要因である

※急性期であり、痛みががん治療のdecision makingに関わる場合のみ



がん疼痛に対するオピオイド鎮痛薬

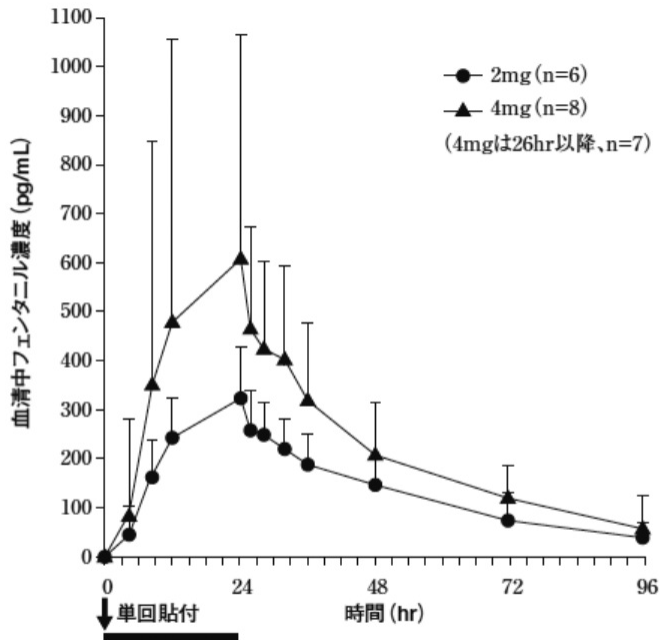
13,524症例が対象（152の研究報告を含む9つのレビュー）

- オピオイド鎮痛薬の副作用が許容できれば、中等度から高度のがん疼痛を有する患者**20人のうち19人（95%）**は、オピオイド鎮痛薬の投与により、14日以内に弱い痛みあるいは痛みがない状態まで**痛みを抑制**できる。
- オピオイド鎮痛薬を投与されたほとんどの患者に少なくとも1つ以上の副作用を認めた。
- **オピオイドの副作用によって1～2人/20人がオピオイド鎮痛薬の中止を余儀なくされた。**
- もっとも多くみられた副作用は、便秘、悪心・嘔吐であった。

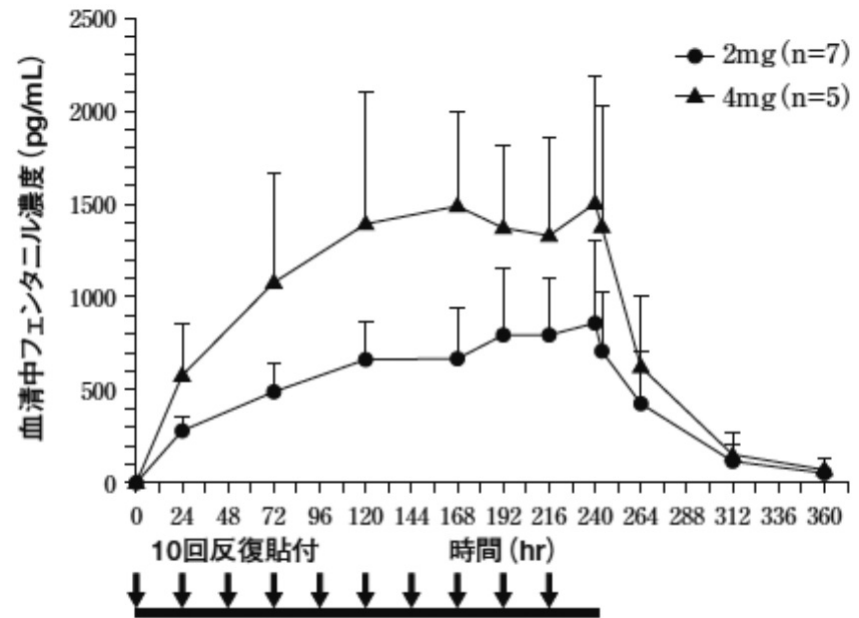
オピオイドナイーブ患者における悪心・嘔吐の発現率

		悪心 (%)	嘔吐 (%)	備考
モルヒネ	経口モルヒネ	42.6	34.0	がん患者47名 (臨床医薬. 2010. 26(8). 569-84.)
	モルヒネ静注	制吐剤なし	33	小児術後鎮痛60名 (Paediatr Anaesth. 2002. 12(7). 600-3.)
		オンダンセトロン	44	
		ドロペリドール	41	
モルヒネ静注	制吐剤なし	3.7	ICU患者259名 (Emerg Med J. 2006. 23(3). 210-3.)	
	メクロプラミド	1.6		
オキシコドン	オキシコンチン錠 10mg/dayで開始	28	—	がん患者22名 (J Clin Oncol. 2004 .34(10). 608-14.)
	オキシコンチン錠 20mg/dayで開始	56.5	32.6	がん患者74名 (臨床医薬. 2005. 21(3). 315-33.)
フェンタニル	フェンタニル貼付剤	36	21	がん患者73名 (Med Res Opin. 2004. 20(3). 259-67.)

フェンタニル貼付剤の血中濃度推移



血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

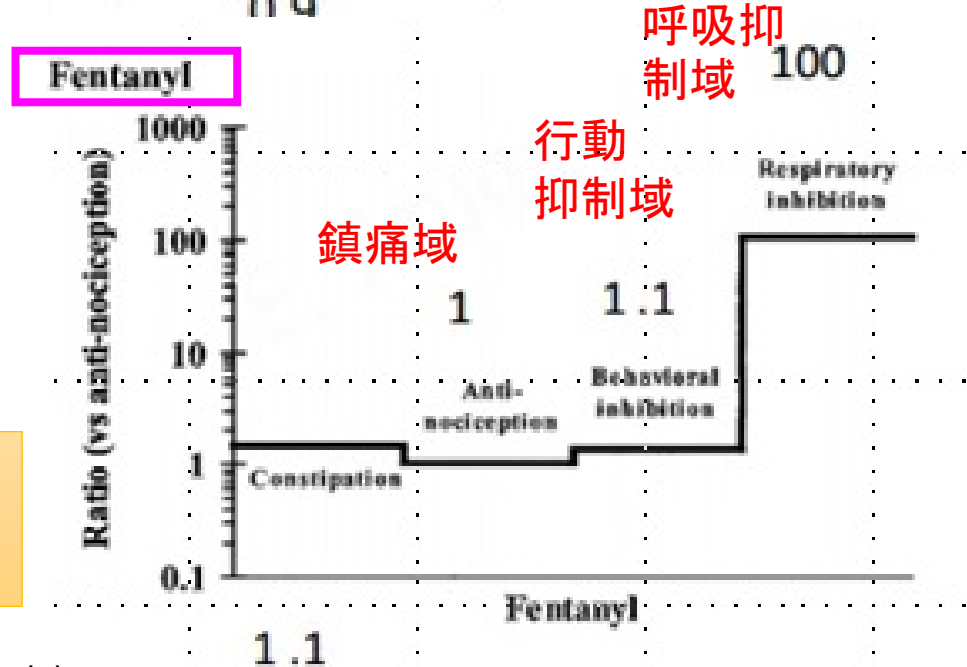
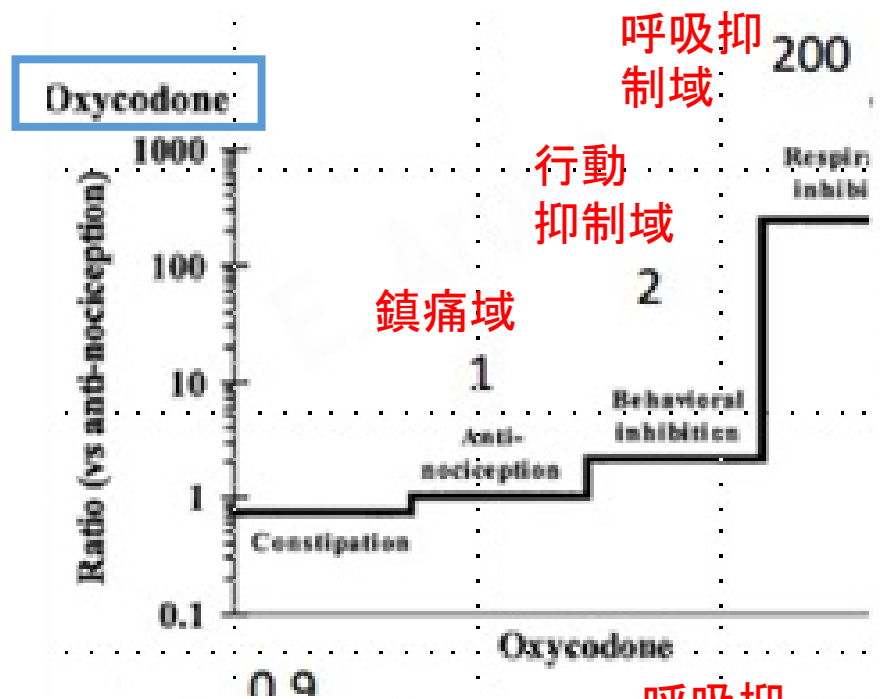
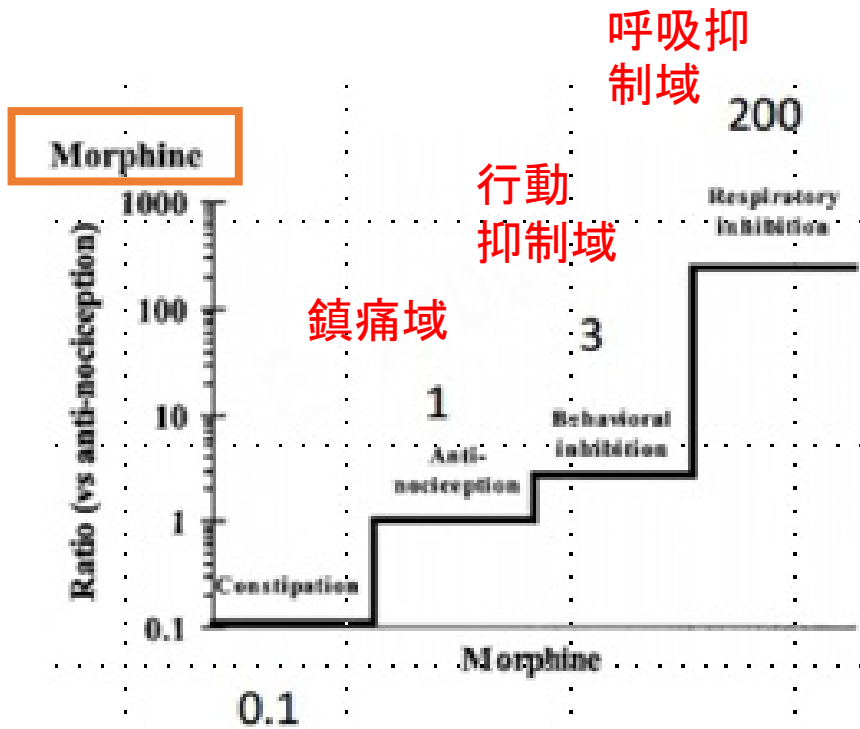


血清中フェンタニル濃度 (平均値±標準偏差) 推移

フェントステープ®添付文書より

血中濃度が上がるまで17hr 安定まで3日程度
→早急な増量は過量をきたす恐れ

オピオイドの 血中濃度と効果

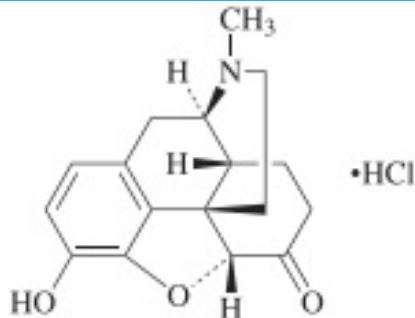


フェンタニルはモルヒネやオキシコドンに比べて鎮痛域と行動抑制域が非常に近い！
緩和困難な疼痛への使用時には注意が必要

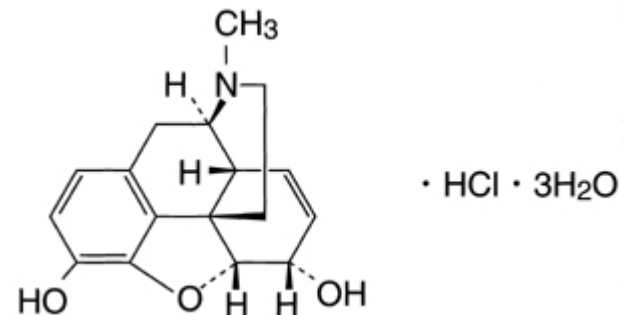
ヒドロモルフォン

- 構造的にモルヒネと類似
- グルクロン酸抱合、腎排泄
- 代謝産物(HM3G, HM6G)は鎮痛活性を持たない
注) HM3Gは、神経毒性あり
- 換算比 経口モルヒネ:ヒドロモルフォン=5:1
- 1日1回製剤、最小用量の剤型

ヒドロモルフォン塩酸塩
(Hydromorphone Hydrochloride)



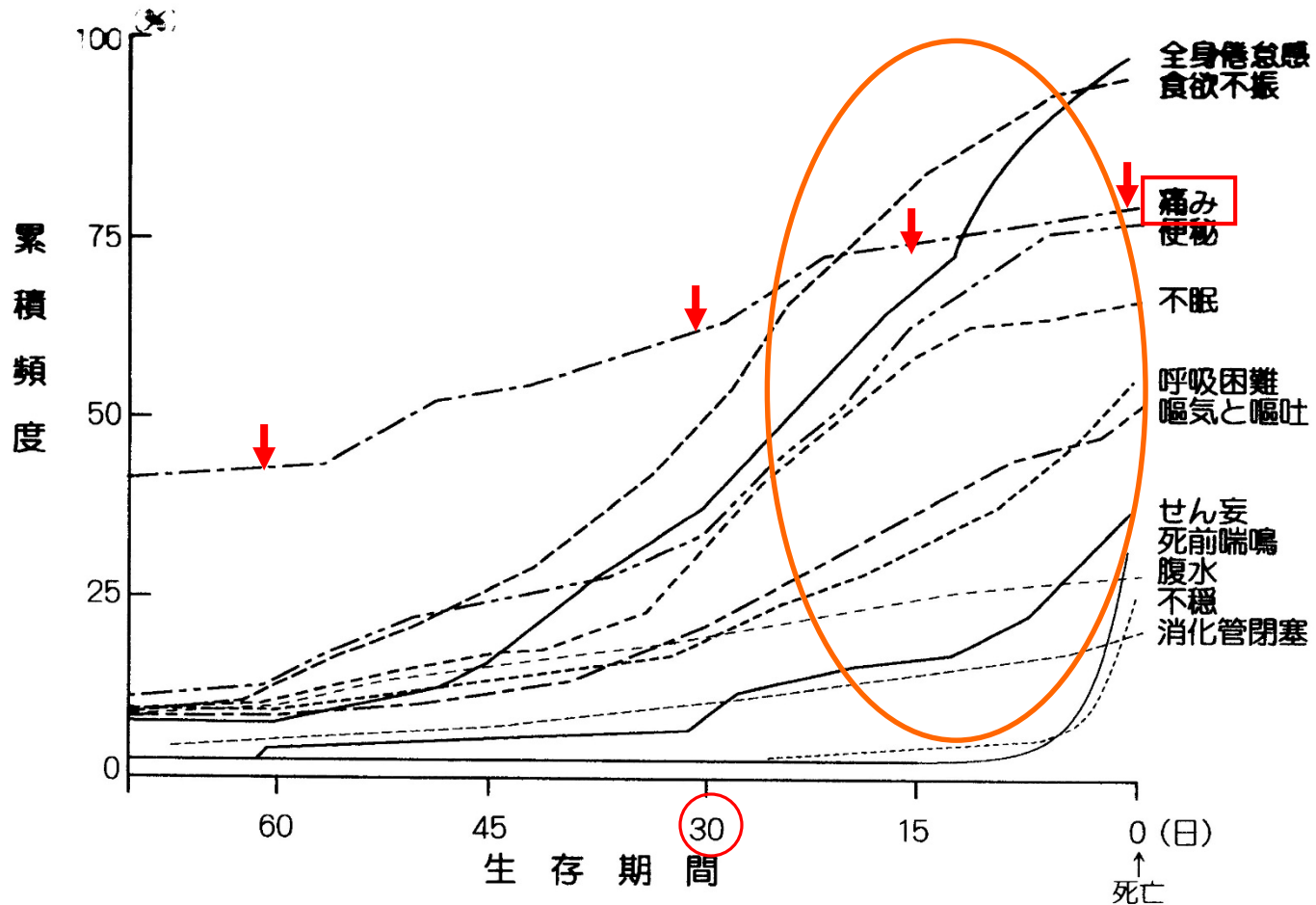
モルヒネ塩酸塩
(Morphine Hydrochloride)



モルヒネの作用

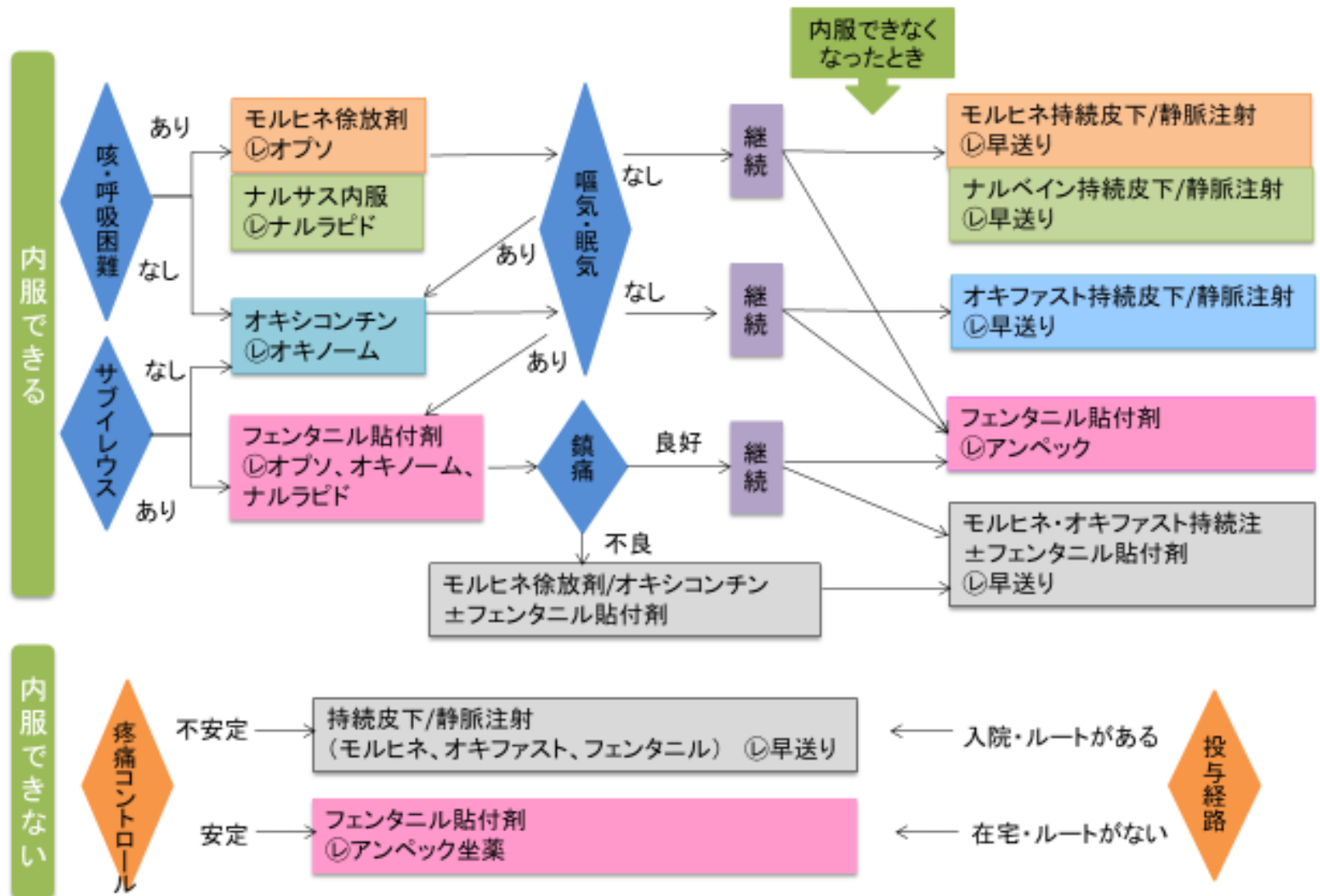
- 様々な症状が重なる終末期の苦痛に適している
- 身に迫る生存を脅かす状況を緩和してくれる薬剤
- 生存を脅かす事態を緩和
 - がんの存在、がんの増大による痛み
 - 終末期の息苦しさ、身の置き所のなさ

身体症状の出現時期



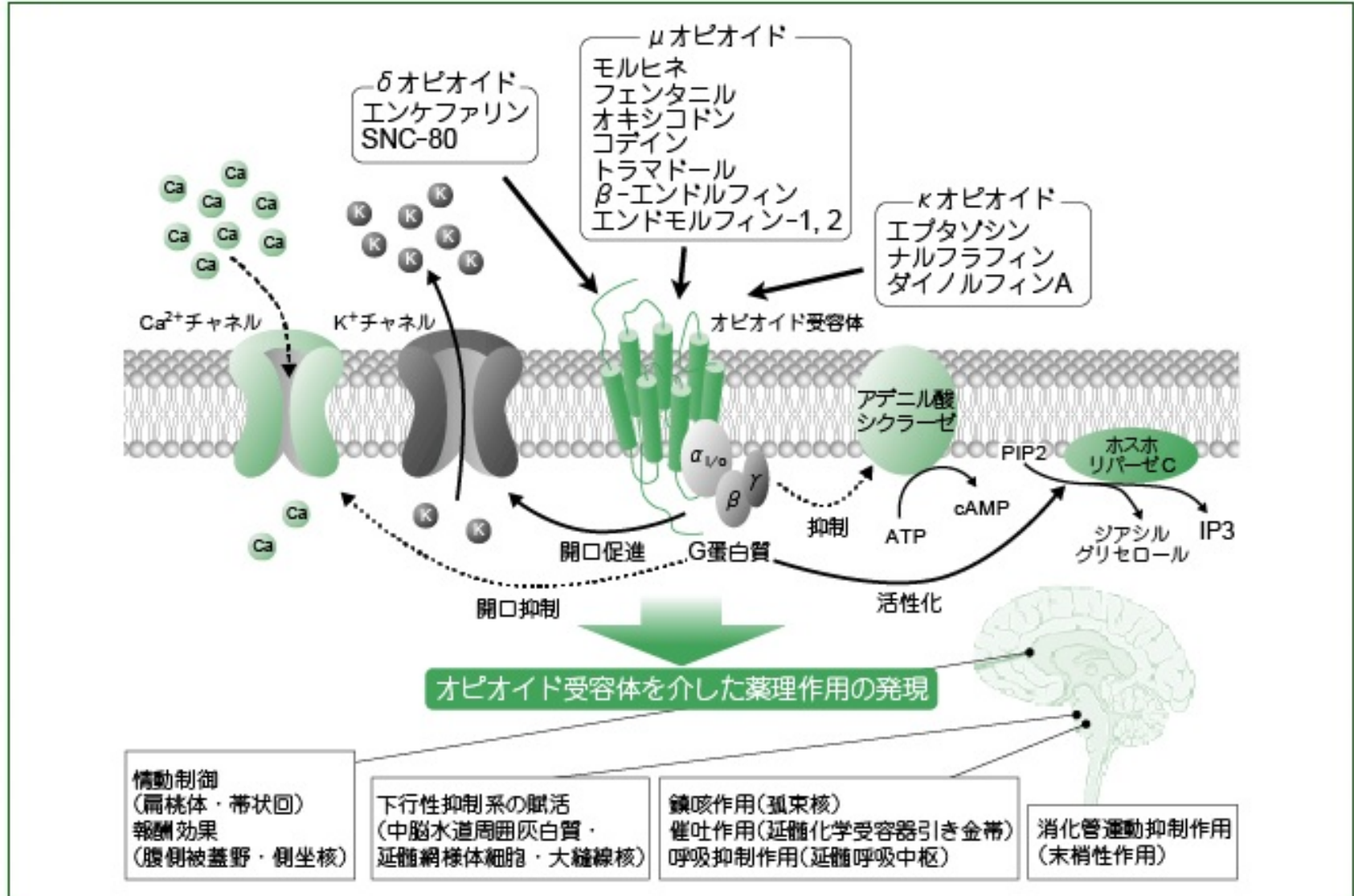
恒藤 暁. 最新緩和医療学. 最新医学社, 1999

一般的なオピオイド選択のチャート



オピオイド受容体を介した細胞内情報伝達系

図1 オピオイドリガンドとオピオイド受容体を介した細胞内情報伝達系



オピオイド受容体シグナル研究の進展

- ① 多様化するオピオイド受容体の下流シグナル
biased-signalの発見

Manglik A, Nature. 2016

Violin JD, Trends Pharmacol Sci. 2014

- ② オピオイド二量体化受容体の存在

Gomes L. 2004

Szidonya L. 2008

Milan-Lobo L. 2011

- ③ Positive allosteric modular (PAM) およびスプライス
バリエーション受容体

Burford 2013 Burford 2015

各オピオイドの鎮痛効果、副作用、依存性・
耐性の違いと関与

オピオイド・スイッチング

マイルール：一側面から適応を決めない

- 医学的に複数の効果がある
 - 除痛効果の改善、副作用の軽減、鎮痛効果以外のねらい、臓器機能、患者・医療者の負担軽減など)
- 多職種で多面的評価の判断
 - 生活の面から、経済性から、アドヒアランスから
- 社会的要素がクリアできる
 - その病院の採用薬である、調剤や病棟が対応可能
- 患者の嗜好・満足度
 - 試すというと聞こえが悪いが、やってみないとわからない

オピオイド併用

マイルール:それぞれのオピオイドの特性を活かす

- 医学的に複数の効果がある
 - 除痛効果の改善、副作用の軽減、鎮痛効果以外のねらい、臓器機能、患者・医療者の負担軽減など)

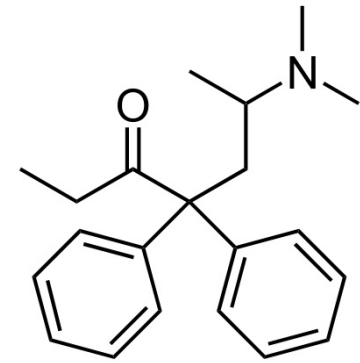
併用する場合

- 1) 高用量のオピオイドを長期に投与し、オピオイド耐性が強く疑われる場合
- 2) 使用中のオピオイドの副作用により更なる増量が困難な場合
- 3) 高用量オピオイド使用時のオピオイドスイッチングの際、2種類のオピオイド併用時によりよい症状コントロールが得られた場合
- 4) オピオイドの薬理学的特徴から併用が望ましいと判断した場合

難治性の疼痛になりやすいがん病変

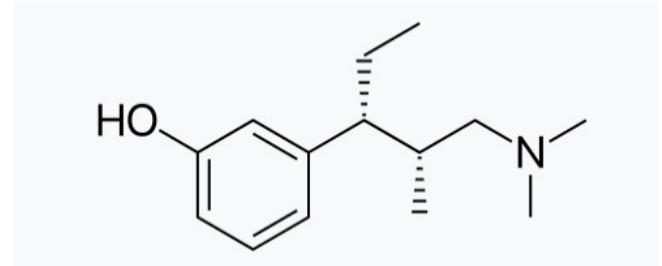
- 頸髄・胸髄への浸潤
- 腕神経叢への強い浸潤（Pancoast腫瘍など）
- 仙骨神経叢への強い浸潤（骨盤内腫瘍など）
- 膵臓がんの膵実質の破壊・腹腔神経叢への強い浸潤
- 胸膜播種による壁側胸膜の広範な浸潤
- 全身に骨破壊のある多発骨転移
- 膀胱・直腸病変による会陰部の痛み

メサドン



- NMDA受容体拮抗作用を有するオピオイド
- 半減期が長く、その個人差も大きいいため、タイトレーションが難しい
 - がん疼痛治療の専門家(有資格者)によってのみ処方可
- QT延長による致命的な不整脈のリスクがある
- モルヒネと比較して、腎機能低下例において安全に使用できる
 - 高用量での痛覚過敏症例など

タペンタドール



- μ オピオイド受容体への結合と、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用により、鎮痛効果を発揮する

- 鎮痛力価

- タペンタドール:モルヒネ=1:3.3

Mercadante S, et al. Curr Med Res Opin 2013

- タペンタドール:オキシコドン=1:5

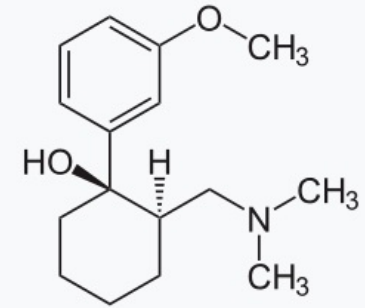
Afilalo M, et al. Clin Drug Investig 2010

- 他の第3段階オピオイドと比較して便秘や悪心・嘔吐を生じにくい
- がん疼痛治療における位置づけは確立されていない

Schikowski A, et al. J Pain Res 2015

Kress H, et al. Pain Physician 2014

トラマドール



- μ オピオイド受容体への結合と、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用により、鎮痛効果を発揮する
- トラマドール100mg＝経口モルヒネ20mg
- 重篤な副作用として、セロトニン症候群や痙攣がある
Grond S, et al.. Clin Pharmacokinet 2004
- 麻薬処方せんは不要
- SYP2D6 poor metabolizerはM1 (活性代謝産物)に代謝できない

痛みとせん妄

- 痛み自身がせん妄の直接因子になり得る
- オピオイド投与によりせん妄が誘発される
- せん妄は痛みを賦活化する(痛みの閾値の低下)
- 過活動せん妄は、体動時痛を増強させる
- 痛みの適切な評価が困難になる
- 鎮痛剤の投与が困難となり、対処が難しくなる

薬物療法以外の発展

- 神経ブロック

硬膜外ブロック・硬膜外orクモ膜下モルヒネ
腹腔神経叢 内臓神経ブロック
クモ膜下フェノールブロック

- IVR: 経皮的椎体形成術

- 放射線治療 ライナック



1994年初版

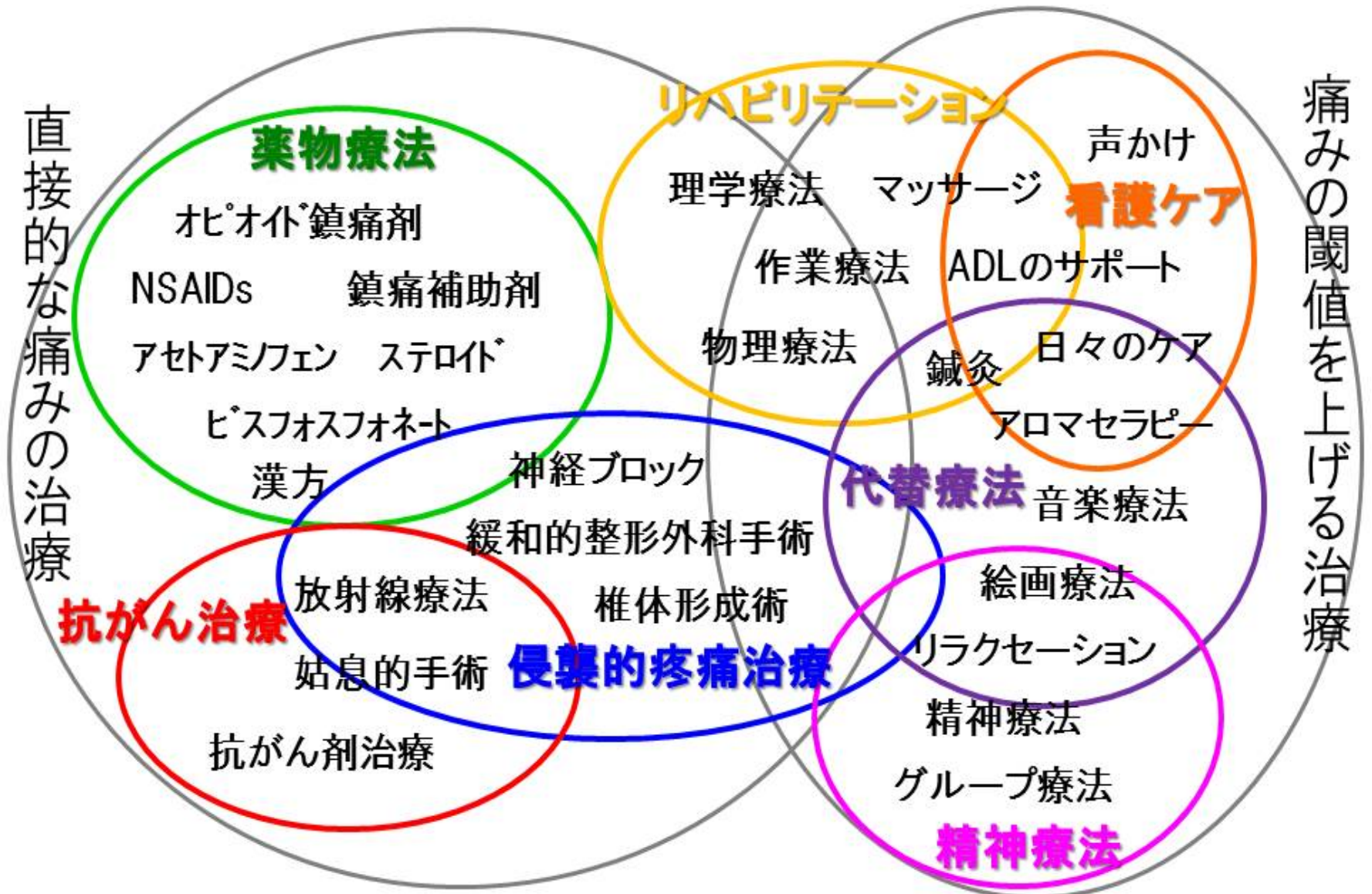


2005年第2版

2018年 WHO guidelines for the **pharmacological and radiotherapeutics management of cancer pain in adults and adolescents**

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

がん疼痛治療の種類



オピオイドの適応と課題

中毒、耐性、身体的依存、精神的依存

オピオイド危機

オピオイド使用患者の異常行動や物質使用障害のリスク

約20%

オピオイド依存の最大の危険因子

アルコール依存症の病歴

(既往歴の把握が大切)

不適切使用回数の中央値: 3回/月 \Rightarrow 0.4回/月 \downarrow ($p < 0.001$)

オピオイド使用量(モルヒネ換算): 165mg/日 \Rightarrow 112mg/日 \downarrow ($p = 0.018$)

学際的アプローチが有効

(Interdisciplinary Approach)

Bruera 2018 ASCO Educational Book

医療価値と乱用の危険性の中で

- がんによる疼痛は、患者のQOLや尊厳を著しく損なうため緩和すべきである。そのためには、**医療用麻薬の適正な使用が不可欠**である。
- しかし、医療用麻薬は**乱用されれば保健衛生上の重大な危害を生じる**恐れがある。そのため使用や管理は「麻薬及び向精神薬取締法」で厳格に規定されている

❗保健衛生上の重大な危害❗

精神依存、身体依存、人生に関わる問題

- ・麻薬管理者、施用者の届け出
- ・麻薬のカギのかかる保管庫で管理
- ・受払いの管理と記録
- ・海外持ち出しの際の規定など

中毒 “薬物依存”

- 麻薬取締法での「麻薬中毒」

麻薬中毒：麻薬、大麻又はあへんの慢性中毒

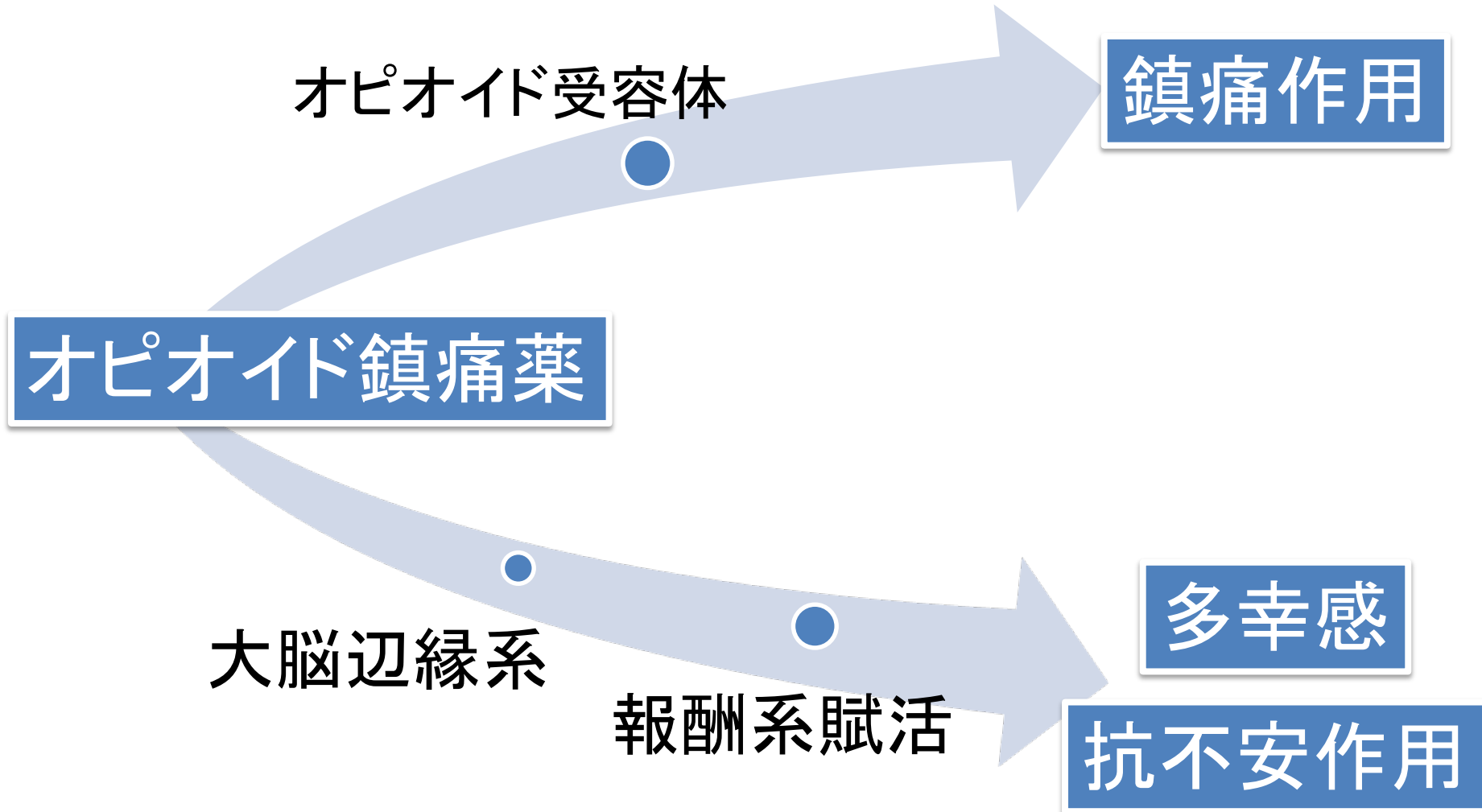
麻薬中毒者：麻薬中毒の状態にある者

この“日本の法律上の中毒”の語は薬物依存の概念であり、現在の医学的な定義とは異なる。

⇔ 医学的な「中毒」

主として過剰摂取した場合などの有害作用

オピオイド鎮痛薬の二面性



薬物依存・乱用に関する用語

用語	
嗜癖、精神依存 Addiction	薬物使用のコントロール障害、強迫的な薬物使用、有害にもかかわらず継続的に薬物を使用する状態
ケミカルコーピング Chemical coping	鎮痛以外の心理的利益(不安軽減、鎮静)を得るために不適切に薬物を利用すること
乱用 Abuse	違法薬物の使用、非医学的な目的で意図的に薬物を使用すること
偽嗜癖(偽依存) Pseudo-addiction	痛みが適切に治療されていないときにおこる医原性の患者行動
身体依存 Physical dependence	オピオイドの突然の中止・原料などの結果起こる、退薬症候をしょうじる薬物への生理的適応状態
耐性 tolerance	オピオイド曝露により、徐々にオピオイドの効果が減弱する生理的状态

オピオイド鎮痛薬の不適切使用の早期発見のための危機徴候

軽微な徴候	重篤な徴候
<ul style="list-style-type: none">• 高用量のオピオイド鎮痛薬への影響• ・激しい疼痛がないにもかかわらず薬物をためる• ・特定の薬物処方希望• ・他の医療機関からの同様の薬物の入手• ・痛み以外の症状の緩和のための不正使用• ・処方委の予測に反した薬物の精神効果の出現	<ul style="list-style-type: none">• 処方箋の転売• 処方箋の偽造• 他人からの薬物の入手• 経口薬の注射のための液状化• 医療機関以外からの処方薬物の入手• 紛失薬物の同時使用• 指導があるにもかかわらず、度重なる内服量の増加• 風貌の変化

ヒトにおけるオピオイドの退薬症状

第1度	眠気、あくび、全身違和感、発汗、流涙、流涎、鼻漏、倦怠感、ふるえ、不眠、食欲不振、不安など
第2度	神経痛様の疼痛、原疾患の疼痛の再現、鳥肌、悪寒戦慄、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、筋クローヌス、皮膚の違和知覚
第3度	もうろう感、興奮、暴発、湿疹、けいれん、心臓衰弱、虚脱など

他の薬物乱用時と異なり、がん疼痛の患者が医療用麻薬の投与を中断しても、せいぜい第2度どまりのことが多い。

がんサバイバーの慢性疼痛管理に関するガイドライン

ASCO 2016

- 痛みのスクリーニング
 - 常にがんの再発・転移を念頭に置く
- 痛みの治療とケア
 - 非薬物療法、薬物療法（オピオイド鎮痛薬を含む）
- オピオイド鎮痛薬の（長期）使用に対する
 - リスク評価と緩和
 - ユニバーサルプレコーション

ユニバーサルプレコーディション

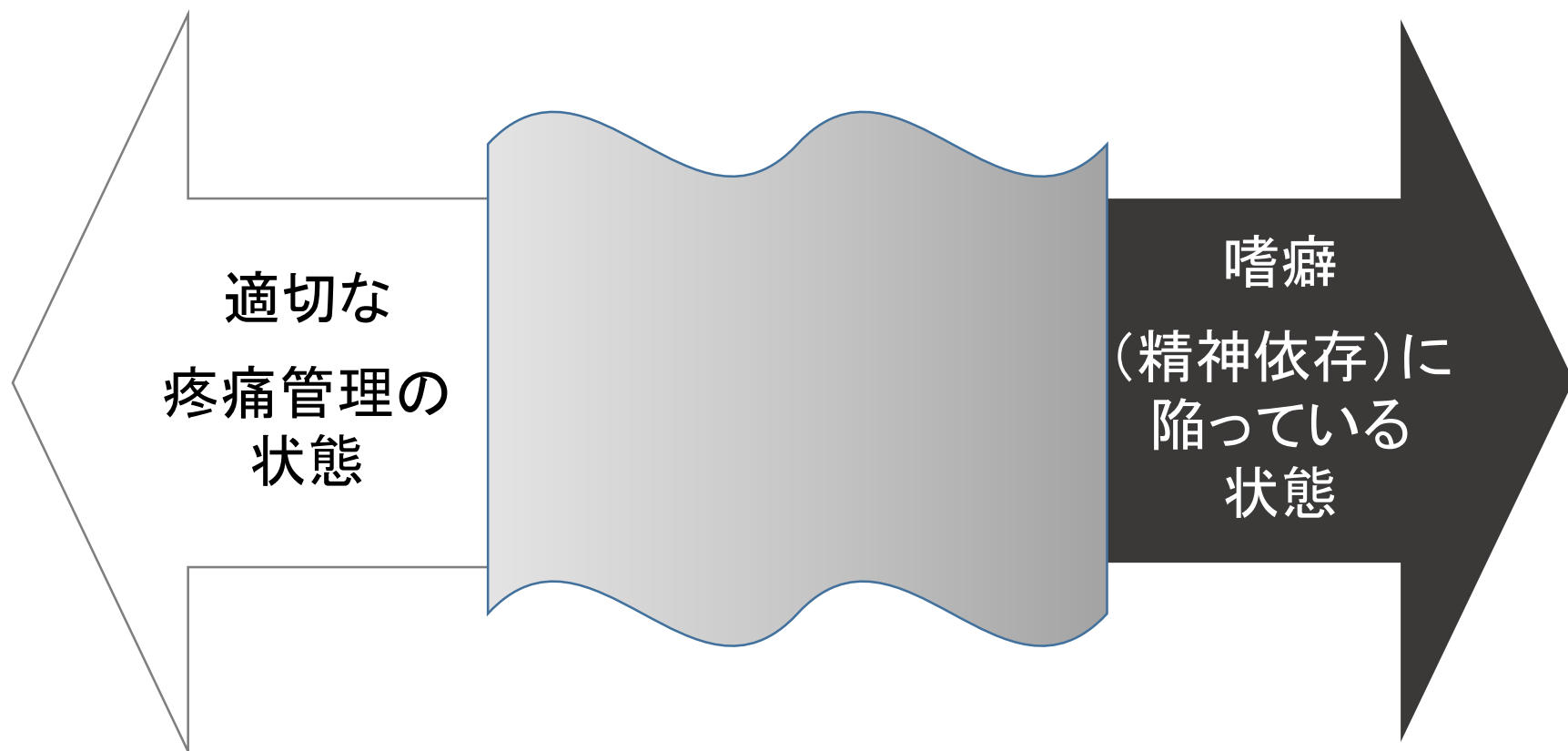
1. オピオイド鎮痛薬の誤用のリスク評価
high/moderate/low risk
2. リスクに基づくオピオイド処方 of 可否判断
転用リスク・依存リスク
3. リスクの最小化
非薬物療法、非オピオイド処方、心理支援
4. 薬剤関連行動のモニタリング
鎮痛効果、副作用、アドヒアランス、コンプライアンス
5. 異常行動出現時の対応
再評価・診断
オピオイド処方継続判断
処方継続時の工夫
依存性のある薬剤を回避、処方量減少、内服確認、誓約書

ケミカルコーピング (Chemical coping)

「不安な気持ちや悩みも楽になる……」

- オピオイド鎮痛薬を、身体的な痛みの緩和ではなく、スピリチュアルな苦痛や精神的な苦痛を軽減する目的で使用すること。
- オピオイド依存の前段階

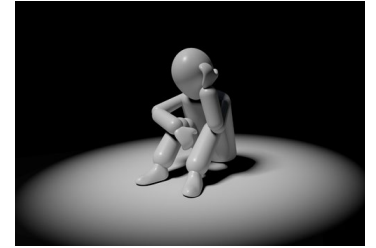
ケミカルコーピング (Chemical coping)



痛みを緩和するために医学的に適切なオピオイド鎮痛薬使用

ケミカルコーピング

患者がコーピングしようとしている対象は何か？



刻々と変化する身体状況がもたらす死の実感・脅威
(変えることが出来ない、避けることが出来ない)

死の脅威と直面することの恐怖・不安などをコーピングする(和らげる)ために
ケミカル(=オピオイド)を使用する状態

患者の置かれている状況に我々医療者が気づき
ケアを提供していく必要がある

痛みの緩和とトータルケア

今日の内容

「不適正使用」から「適正使用」への転換のため心がけたいこと

- 疼痛の病態評価
- 自覚症状の評価が困難な場合：小児・高齢者・せん妄
- オピオイドの導入・選択・調整のコツとポイント
- ケミカルコーピング/薬物乱用・依存
- 疼痛困難な病状・状態への関わり
- ケアの重要性
- 症状緩和は意思決定支援

除痛困難な痛み

SCIENCE

高度の突出痛
骨転移痛
荷重による突出痛

放射線治療
ビスフォスフォネート・ゾレドロン
効果的なレスキュー使用

神経障害性疼痛

下行性抑制系の賦活
鎮痛補助薬
dual actionのオピオイド併用

耐性形成

オピオイドスイッチ

高度な全人的苦痛

包括的なケア

ART

苦痛と苦悩へのアプローチ

苦痛(Pain) : Doing

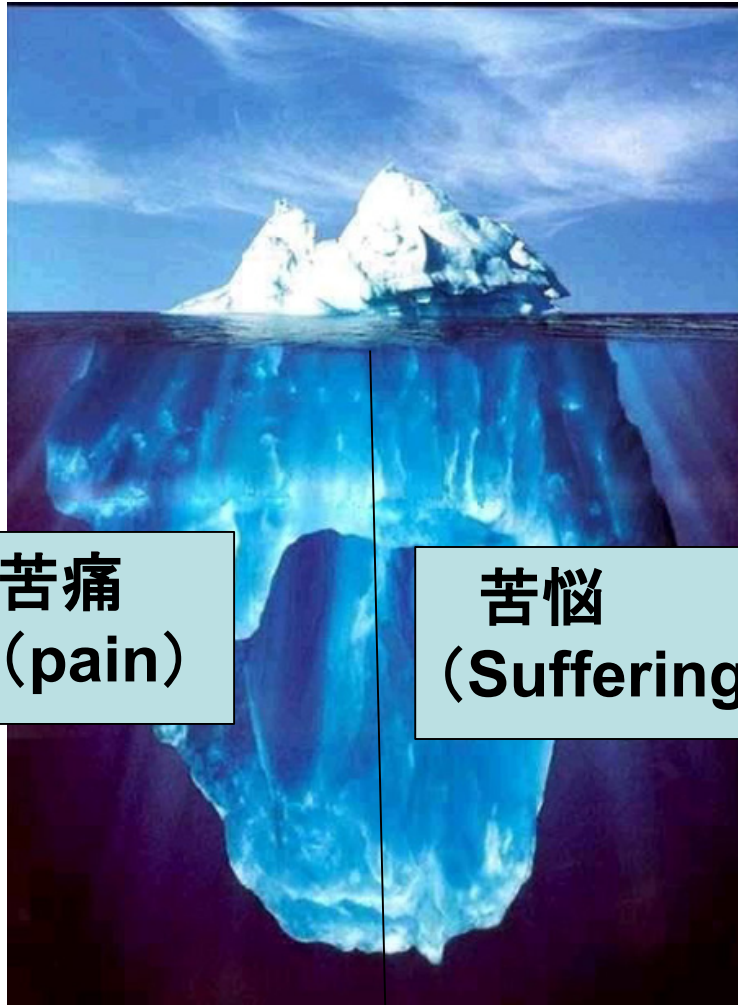
- ・治療したり変えたりすることができる
- ・問題志向型アプローチ

Cure SCIENCE

苦悩(Suffering) : Being

- ・治療したり変えたりすることができない
- ・関係志向型アプローチ
可視化できないものへの
関与と配慮

Care ART



苦痛
(pain)

苦悩
(Suffering)

オピオイド(医療用麻薬)への抵抗感

鎮痛薬への抵抗感

抵抗感の背後にある感情や理由は患者により異なる

不安・心配・負担

最後にある理由や想いを患者に尋ね、それに対応した情報提供やケアを行う

副作用

依存・耐性

死を連想

病状進行の表れ

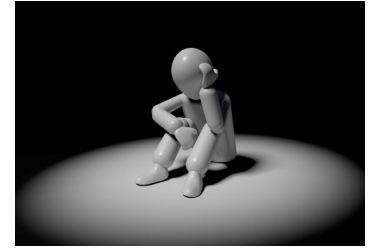
服薬や投与ルート
の負担

がん患者にとっての痛みとは

- 痛みは、単なる身体の痛みではない
- 自己の存在と意味の消滅から生じる苦悩を背景として鳴り響く警報
- 痛みの存在は、がんの存在に直結
- 無自覚な状況下、患者にとって、痛みが死を連想させ、死の連想が痛みを増強させる

ケミカルコーピング

患者がコーピングしようとしている対象は何か？



刻々と変化する身体状況がもたらす死の実感・脅威
(変えることが出来ない、避けることが出来ない)

死の脅威と直面することの恐怖・不安などをコーピングする(和らげる)ために
ケミカル(=オピオイド)を使用する状態

患者の置かれている状況に我々医療者が気づき
ケアを提供していく必要がある

呼吸困難に対するオピオイド

保険適応上は適正じゃないけど...

呼吸困難に対するモルヒネ

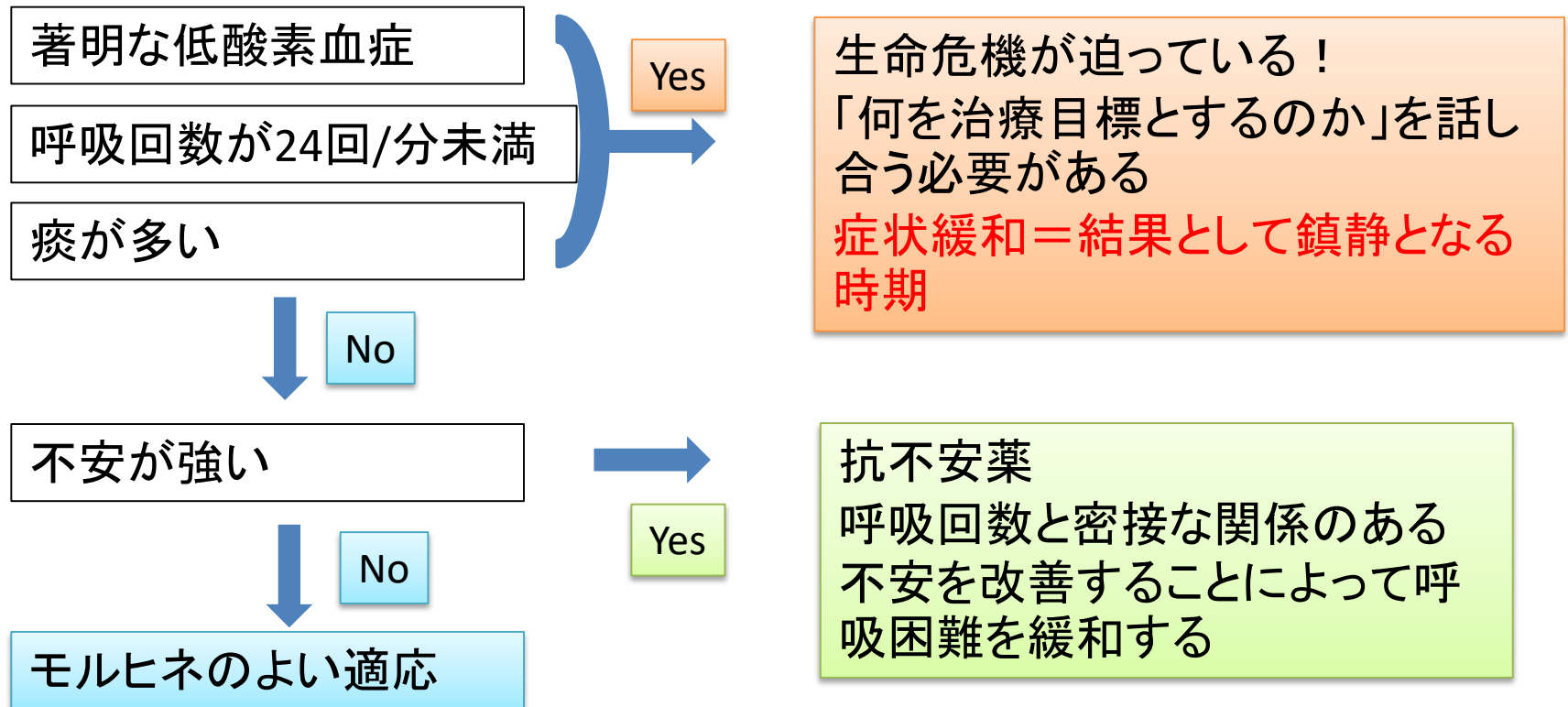
- モルヒネは薬物療法の第一選択
- 呼吸不全を改善するのではなく、主観的症候を緩和
 - ①呼吸困難の中樞神経系での知覚低下
 - ②呼吸仕事量の軽減
 - 延髄呼吸中枢のCO₂に対する感受性の低下
 - 呼吸リズムの抑制
 - ③有効な深呼吸の確保
 - ④抗不安効果
 - ⑤中枢性の鎮咳作用
 - 延髄咳中枢 気道からの一次求心性神経の興奮伝達抑制
 - ⑥気道のオピオイドレセプターに作用して気道分泌を抑制
- 疼痛治療で用いられる量より少量で有効



呼吸困難へのアプローチ

- ① 原因治療が最優先
 - ② 酸素療法（低酸素があれば）と理学療法
 - ③ 送風・換気・温度調整といった環境調整
 - ④ 不安を軽減させるためのケア
- オピオイドが優先されるわけではない。
 - 「体動時」→「安静時」→「難治性」（→「鎮静」）
 - 就眠対策とせん妄対策を併行して行う

呼吸困難に対して モルヒネが効く病態と危ない病態



モルヒネの有効性

モルヒネ内服中のほうが呼吸困難のVASが低い

× 完全に呼吸困難がなくなる

○ 少し楽になる (VASやNRSが10-20%下がる)

「いくらか息苦しさが和らぎます」

「元通り息苦しくなく動けるということはありませんが、いくぶん息を整えるのが楽になると思います」

モルヒネの投与量は？

① 開始量(経口モルヒネ換算)

- 頓用: 2.5~5mg/回
- 定期: 10~20mg/日
- 定期投与量の増量: 25%

② 上限量(経口モルヒネ換算)

- 先行研究をまとめると50~100mg/日
- 安全性を考えると50mg/日程度
- やみくもに増量しすぎない！

呼吸困難緩和のための薬物の推奨

ESMO clinical practice guideline 2015

Table 3. Starting doses of opioids for the palliation of dyspnoea

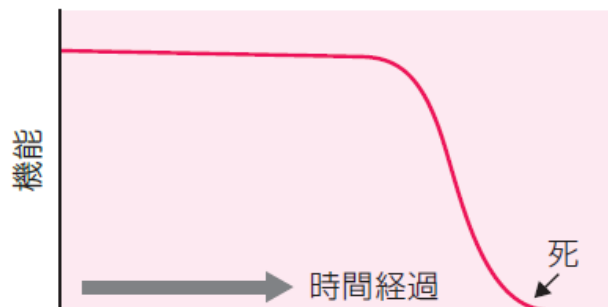
Opioid	Starting dose opioid naive	Starting dose in concomitant opioid intake
Morphine	2.5–5 mg/4 h p.o. 1–2.5 mg/4 h s.c.	Regular opioid dose + 1/6 of the daily opioid intake
Hydromorphone	1.3 mg/4 h p.o. 0.2–0.5 mg/4 h s.c.	Regular opioid dose + 1/6 of the daily opioid intake

p.o., oral; s.c., subcutaneous.

臓器不全群の緩和ケアの特徴

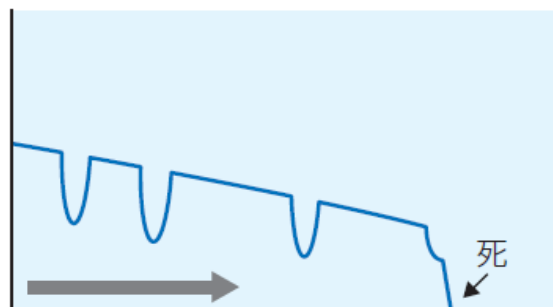
心不全・呼吸器疾患

がんの疾患軌跡



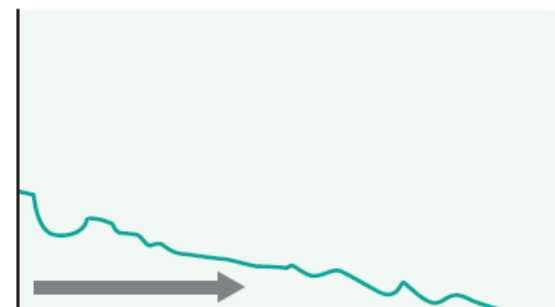
- ・全身の機能は比較的良好に保たれた期間が続く。
- ・死亡前 1～2 カ月で急速に状態が悪化する。
- ・予後の予測が比較的容易。

COPD や心不全の疾患軌跡



- ・肺炎をはじめとした感染症の発症などによる急激な悪化と改善を繰り返しながら穏やかな状態が悪化する。
- ・急激な変化が起こったときに、それが改善可能な変化であるのかどうかの判断が難しい。
- ・死亡直前は比較的急速に変化する。

認知症や加齢による衰弱の疾患軌跡



- ・全身の機能が低下した時間が長く続く。
- ・全体的にゆるやかな低下が続き、死亡まで機能が低下していく。
- ・そもそもいつからが終末期なのか不明確。

- ・疾患の標準的な治療の継続(=症状緩和)がそのまま緩和ケアになる。可能な限り標準治療を継続し、そこに緩和ケア的手技を加える
- ・呼吸困難が終末期の最大の苦痛

非がん疾患における 呼吸困難に対するモルヒネの使用

- 基礎疾患に対する標準治療を十分に行う
- Refractory dyspnea (難治・回復困難) に対してモルヒネの投与を検討する
- 急性期の呼吸困難に対しての効果は不明瞭
- がんと同様、効果に期待しすぎないように注意

慢性閉塞性肺疾患における モルヒネの使用

- 呼吸困難を改善、呼吸抑制などの重篤な有害事象なし
- VAS改善はがん患者より小さい(-10mm未満)
- 経口モルヒネ換算30mg/日までで約90%が改善
- 30mg/日以上の投与で死亡率が上昇

推奨

開始量：経口10mg/日

最大量：経口30mg/日

Ekstorm M et al. AATS 2015
Currow DC et al. JPSM 2011
Ekstorm MP, et al BMJ 2014

慢性心不全における モルヒネの使用

- モルヒネは有意に呼吸困難を改善（VAS改善値-11mm未満）
- 急性期に改善がなくても継続使用による呼吸困難が改善（NRS改善値-2）
- 心機能/呼吸機能に対する問題となる影響なし

推奨

経口10～20mg/日

腎機能障害を有している場合が多いので投与量には注意

Chua TP, et al JACC 1997
Johnson MJ, et al. EJHF 2002
Oxberry SG, et al. EJHF 2011
Oxberry SG, et al. JPM 2013
Timmis AD, et al. BMJ 1980
Williams SG, et al. Heart 2003

神経筋疾患におけるモルヒネの使用

- ALS患者全例でNRSが有意に低下(6.7→2.2)
- 神経筋疾患の約8割で症状が改善
- モルヒネ→フェンタニルのスイッチで症状悪化
- モルヒネ開始量は約15mg/日(経口モルヒネ換算)
- 平均モルヒネ投与量は30mg/日(経口モルヒネ換算)

推奨

開始量: 経口10mg/日

目標量: 経口30mg/日

Clemens KE, et al. EJM 2008
Zylicz Z, et al. JPSM2006
O'brien T, et al. BMJ 1992

実践

- オピオイド未使用⇒モルヒネ速放製剤を導入
- オキシコドン低～中等量⇒オキシコドン増量
- オキシコドン高用量⇒モルヒネ追加/スイッチ
- フェンタニル⇒モルヒネ追加
- 腎機能障害⇒オキシコドンを選択

緩和ケアにおける意思決定

意思決定は、

- 療養先を決めること、
- 治療の終了を決めること
- アドバンスダイレクティブだけではない

だけではない！

消失困難・回復不可能な症状の緩和においては、その人自身の人生・生活における優先事項や価値基準に沿った治療目標を話し合うことが不可欠である。

症状緩和のための対応も意思決定支援である！

まとめ

- 医療用麻薬の適正使用は手段であって目標ではない。
。患者のQOL向上が目標である。
- オピオイド治療は複数の薬剤の特性を踏まえながらタイトレーションやスイッチングを適宜行う
- 副作用対策は、その機序に合わせた薬理的なアプローチが大切
- がん疼痛に対する医療用麻薬処方であってもケミカルコーピングや依存を生き起こす可能性を含んでいる
- 症状緩和のための応対も意思決定支援である。