

オピオイド鎮痛薬の特徴と種類について

日本で使用可能なオピオイドは、諸外国に比べ少なかったが、近年になり、種類および製剤は増加しています。そこで今回、がん性疼痛のコントロールでは欠かすことのできないオピオイド鎮痛薬の特徴と種類について以下に紹介します。



1. オピオイドとは

オピオイドとは、生体内のオピオイド受容体に親和性を示すアルカロイドやモルヒネ様活性を有する内因性又は合成ペプチド類の化合物の総称です。

オピオイド受容体には、 μ (ミュー)受容体・ κ (カッパ)受容体・ δ (デルタ)受容体の3種類が存在し、特に神経系に多く分布しています。オピオイド間でそれぞれの受容体に対する選択性や親和性が異なり、薬理作用にも差がみられます。いずれの受容体の活性化によっても鎮痛作用は、惹起されますが、多くのオピオイドの鎮痛作用は、主に μ 受容体を介して発現します。 μ オピオイド受容体を介した鎮痛作用には、脊椎の感覚神経や視床・大脳皮質知覚領域などを介した上行性痛覚情報伝達の抑制と、中脳水道周囲灰白質、延髄網様体細胞、大縫線核を介した下行性抑制系の賦活などが関与しています。

以下に各受容体の特徴を(表1)に示します。

表1) オピオイド受容体の特徴

受容体タイプ	μ 受容体	κ 受容体	δ 受容体
生理機能	鎮痛、鎮咳、多幸感、身体的・精神的依存、徐脈、消化管運動抑制、搔痒感、尿閉、神経伝達物質の遊離抑制など	鎮痛、鎮静、鎮咳、縮瞳、徐脈、利尿、嫌悪感、呼吸抑制、身体違和感など	鎮痛、情動、身体的・精神的依存、呼吸抑制、神経伝達物質の制御など
主な発現部位	大脳皮質、視床、扁桃核、青斑核、孤束核、黒質、線条体、視床下部、中脳、脊髄、一次感覚神経など	脊髄、線条体、側坐核、孤束核、視床下部、視床、中脳など	大脳皮質、側坐核、線条体、中脳など
主な特徴	脳内に多く存在し、鎮痛作用の大部分を媒介する。また全身の他臓器にも存在するので主要な副作用(呼吸抑制、多幸感、鎮静、依存等)も媒介する	視床下部・脊髄に多く存在し、脊髄レベルでの鎮痛効果を担い、鎮静や不快感にも関与するが、依存には関与しない	錐体外路に多く存在し、鎮痛効果にも寄与しているがあまり強くはない。情動・神経伝達物質の抑制や依存に関与する

2. オピオイドの依存と耐性について

1) 薬物依存とは

薬物依存とは、「生体と薬物の相互作用の結果生じた生体の精神的もしくは精神的・身体的状態を指し、薬物の精神状態に及ぼす効果を反復体験するために、また時には退薬による苦痛から避けるために、薬物を絶えず衝動的に求める行為あるいは薬物の使用による反応によって特徴づけられる」と世界保健機関(WHO)において定義されており、薬物依存は精神的に薬物に頼り、薬物に対する強度の欲求(渴望)を示す状態(精神依存)と身体が薬物の存在している状態に適した状態(身体依存)に分けられます。

オピオイドの使用においては、強弱の差があるものの、精神依存、身体依存を形成すると言われています。

a) 精神依存とは

依存性薬物を摂取すると多幸感、活力の亢進などが誘発され、再び薬物を摂取したいという強迫的欲求、すなわち渴望が起き、これを精神依存と呼びます。

医療用麻薬として使用されるオピオイドにおいては、がん疼痛治療目的で適切に使用した場合には、精神依存はほとんど問題にならないと言われています。しかし、精神依存の危険因子・危険徴候(表2)は常に念頭に置く必要があります。

表2) オピオイドの乱用・依存の危険因子と早期発見のための危険徴候

a. 危険因子	b. 軽微な危険徴候
<ul style="list-style-type: none"> ・ 物質乱用の既往 ・ 物質乱用の家族歴 ・ 若年者(45歳未満) ・ 若年時の性行為依存 ・ 精神疾患 ・ 薬物使用の一般化 ・ 心理的ストレス ・ 多数の物質の乱用 ・ 生活環境が不良(家族の支援が弱い) ・ 禁煙困難 ・ 物質やアルコール依存のリハビリ歴 ・ オピオイドへの関心 ・ 痛みによる機能障害 ・ 痛みの過度の訴え ・ 原因不明の痛みの訴え 	c. 重篤な危険徴候
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高用量のオピオイド処方への欲求 ・ 激しい痛みがないにもかかわらず薬を貯める ・ 特定の薬物の処方を希望 ・ 他の医療機関から同様の薬物の入手 ・ 許容を超える量への増量 ・ 痛み以外の症状の緩和のための不適正使用 ・ 処方医の予測に反した薬の精神効果の出現 ・ 処方薬の転売 ・ 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 ・ 紛失エピソードの多発 ・ 不法薬物の同時使用 ・ 指導にもかかわらず、度重なる内服薬の増加 ・ 風貌の変化

b) 身体依存について

依存薬物の摂取が繰り返されることにより、生体は薬物の存在下で機能を発現するようになり、

薬物の投与が急激に中断されると種々の退薬症状(表 3)を示すようになります。退薬症状は、大変不快なものであり、この不快感を回避するためにさらに薬物を渴望するようになることを身体依存と呼びます。

身体依存形成のための 3 因子としては、「投与用量」・「投与期間」「投与頻度」があげられ、最も重要な因子は「投与頻度」であると言われています。

表 3) 昭和 38 年麻薬取締法改正時に厚生省が決めたオピオイドの退薬症候(離脱症状)の分類

第 1 度:	眠気、あくび、全身違和、発汗、流涙、流涎、倦怠、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、苦悶など
第 3 度:	もうろう感、興奮、暴発、失神、痙攣、心臓衰弱、虚弱など

2) 耐性とは

薬物の反復投与を続けるうちに薬物の効果が弱まり、効果を維持するのに増量が必要となることを耐性と呼びます。

オピオイドの鎮痛耐性は、腫瘍の増大などの疼痛の悪化が想定されないにもかかわらず、初期に投与されていた薬物の用量で得られていた鎮痛効果が時間経過とともに減退し、同じ効果を得るために多くの用量が必要になる身体の生理的順応状態です。この鎮痛耐性は、長期的な作動薬の刺激による μ オピオイド受容体の細胞内陥入/移行を起因とした、受容体の脱感作が原因と考えられています。

3. オピオイド鎮痛薬の種類について

オピオイド鎮痛薬とは、鎮痛を目的として使用されるオピオイドのことで、モルヒネと構造的に類似した物質や構造は異なるが薬理作用が類似する合成化合物になります。

オピオイド鎮痛薬は以下に示すように色々な分類方法があります。

- ① 医療用の麻薬に指定されている成分かどうかで「麻薬性オピオイド鎮痛薬」「非麻薬性オピオイド鎮痛薬」と分ける分類
- ② WHO(世界保健機関)が発表したWHO方式がん疼痛治療法の三段階除痛ラダーで、オピオイド受容体への親和性や鎮痛効果など薬理学的特徴を重視して各段階で使用する薬剤を「弱オピオイド(軽度～中等度の強さの痛みに用いるもの)」「強オピオイド(中等度～高度の強さの痛みに用いるもの)」と分ける分類
- ③ オピオイド受容体に対し、作用する受容体の全てを活性状態にする「(完全)作動薬」、一部の受容体には作動薬になるが一部の受容体には拮抗作用を示す「部分拮抗薬」という分類
 <<部分拮抗薬は他のオピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが、オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用を持つので「拮抗性鎮痛薬」と言われることもある>>

次項に日本で使用可能なオピオイド鎮痛薬(配合剤を除く)の特徴などについてまとめます。(表 4)



表 4) オピオイド鎮痛薬の特徴

系統	一般名	麻薬	向精神薬	弱オピオイド	強オピオイド	受容体選択性			商品名	剤形	放出機構	投与間隔(時間)	癌性疼痛の適応	慢性疼痛の適応								
						○: 作動	×: 拮抗	△: 部分作動														
						μ	κ	δ														
アルカロイド	天然アヘン	○		○		※	※	※	アヘン	末、散、液	速放	※	○	○								
	アヘンアルカロイド塩酸塩	○		※		※	※	※	パンオピン	末	速放	※	○	○								
									パンオピン	注射	—	単回	○	○								
モルフィナン系 (モルヒネ製剤)	モルヒネ塩酸塩水和物	○			○	○	○	○	モルヒネ塩酸塩	末、錠	速放	4	○	○								
									オブソ	液	速放	4	○									
									パシーフ	カプセル	徐放	24	○									
									アンパック	坐剤	—	6~12	○									
									モルヒネ塩酸塩	注射	—	単回・持続	○	○								
									アンパック	注射	—	単回・持続	○	○								
	モルヒネ硫酸塩水和物	○			○	○	○	○	カディアン	カプセル	徐放	24	○									
									ピーガード	錠	徐放	24	○									
									MS コンチン	錠	徐放	12	○									
									MS ツワイスロン	カプセル	徐放	12	○									
									モルペス	細粒	徐放	12	○									
									モルフィナン系 (モルヒネ以外)	オキシコドン塩酸塩水和物	○			○	○	○	オキノーム	散	速放	6	○	
																	オキシコンチン	錠(後発有)	徐放	12	○	
オキファスト	注射	—	単回・持続	○																		
ヒドロモルフォン塩酸塩	○			○	○	○	○	ナルラピド		錠	速放	4~6	○									
								ナルサス	錠	徐放	24	○										
コデインリン酸塩水和物	○		○	○	○	○	○	コデインリン酸塩水和物	末、散、錠	速放	4~6	○	○									
ジヒドロコデインリン酸塩	○		○	○	○	○	○	ジヒドロコデインリン酸塩	末、散	速放	4~6	○	○									
フェルピペリジン系	フェンタニルクエン酸塩	○			○	○	○	フェントス	貼付	徐放	24	○	○									
								イーフェン	バツカル錠	速放	維持期: 4~(4回以下)	○										
								アブストラル	舌下錠	速放	維持期: 4~(4回以下)	○										
								フェンタニル	注射	—	持続	○										
	フェンタニル	○			○	○	○	デュロテップ MT	貼付(後発有)	徐放	72	○	○									
								ワンデュロ	貼付(後発有)	徐放	24	○	○									

系統	一般名	麻薬	向精神薬	弱オピオイド	強オピオイド	受容体選択性			商品名	剤形	放出機構	投与間隔(時間)	癌性疼痛の適応	慢性疼痛の適応
						○: 作動 ×: 拮抗 △: 部分作動								
						μ	κ	δ						
リズイン系	ペチジン 塩酸塩	○			○	○			オピスタン	末	速放	8	○	○
									オピスタン ペチジン塩酸塩	注射	—	3~4	○	○
ベンゾモルファン系(非麻薬)	塩酸 ペンタゾシン		○	○		×	○	△	ソセゴン ペンタジン ^{注)} ペルタゾン	錠	速放	3~5	○	
	ペンタゾシン		○	○		×	○	△	ソセゴン ペンタジン ^{注)}	注射(後発有)	—	3~4	○	
	エプタゾシン 臭化水素酸塩				*	*	×	○	セダペイン	注射	—	単回	○	
(非麻薬)	モルフィナン系		○		○	△	×		レバタン	坐剤	—	8~12	○	
									レバタン	注射(後発有)	—	6~8	○	
	ブプレノルフィン		○		○	△	×		ノルスパン	貼付	徐放	168		○
その他	メサドン 塩酸塩	○			○	○			メサペイン	錠	速放	8	○	
	タベンタドール 塩酸塩	○			○	○			タペンタ	錠	徐放	12	○	
(非麻薬)	その他				○	○			トラマール	OD 錠	速放	4~6	○	○
									ワントラム	錠	徐放	24	○	○
									トラマール	注射	—	4~5	○	

「赤字」は当院採用薬剤。

※:アヘンはケシの未熟果からの分泌物を乾燥して得られるもので、モルヒネ・コデイン・ノスカピン・パパペリンを中心としたアルカロイドを20種類以上含有します。アヘンアルカロイドはアヘンの中の主要なアルカロイドであるモルヒネ・コデイン・テバイン・パパペリン・ノスカピン・ナルセインの塩酸塩の混合物です。いずれも主成分はモルヒネのため、実質的には希釈されたモルヒネになります。

*:海外では発売されておらず、日本にしか製品が無い

注):2018年3月末にて経過措置満了予定

【表内の投与間隔等は添付文書の記載と異なるものもあります。】

〈参考文献〉

TOPIC SDIC Q&A 版 No.176 (2017年5月)
緩和医療薬学(編集 日本緩和医療薬学会)
緩和ケアレジデントマニュアル
がん疼痛緩和ケア(編集 がん疼痛・症状緩和に関わる他施設共同臨床研究会)
オピオイドによるがん疼痛緩和(編集 国立がん研究センター中央病院薬剤部)
今日の治療薬 2018

より加筆・抜粋