

医療用麻薬の適正使用

東京理科大学 薬学部 薬学科 講師 **よしざわ 吉澤** **かずみ 一巳**

はじめに

モルヒネに代表される医療用麻薬は、緩和医療をはじめとする疼痛治療の主役を担う薬であり、現在ではモルヒネ、フェンタニルならびにオキシドンを中心にその使用頻度は増加しつつあります。しかし、「麻薬を使うくらいなら痛みを我慢する」と考えるがん患者が多いのが現状です。そして、医療用麻薬の使用を避けたいと思う理由として、9割以上の方が「中毒や依存症になるから」と答えています。実際、がん疼痛患者を対象にした実態調査では、痛みを抱えていた期間のうち、約半分の期間は痛みを我慢し治療すら行われておらず、治療がはじまっても十分に痛みが取れていたのは2割に相当する期間しかないという結果が出ています。

一方、疼痛緩和を目的に医療用麻薬を適切に使用した場合、その精神依存はほとんど問題にならないことが幅広い臨床経験より明らかにされています。医療用麻薬は優れた鎮痛作用を持つ反面、非疼痛下での長期使用により強度の依存を形成するという特性から、その使用を躊躇されることも多く、日本における医療用麻薬の使用量は相変わらず他の先進諸国と比べ圧倒的に低いまです。したがって、医療用麻薬に対する“乱用・中毒”といった誤解を払拭することは、臨床医の積極的な医療用麻薬の使用を促すのみならず、患者とその家族の麻薬使用への不安を解消し、患

者の quality of life (QOL) の向上に大きく貢献できるものと考えます。

重要なことは、医療用麻薬の適正使用の本質を理解することであり、医療用麻薬に関する誤解や偏見を払拭するような取り組みを推進しつつ、同時にその取り組みが行き過ぎにならないよう、乱用防止の啓発活動も必須であることを強く認識しなければなりません。

WHO方式がん疼痛治療法

がん疼痛治療の成績向上を目指して作成された「WHO方式がん疼痛治療法」を普及させるために、「がんの痛みからの解放」の第1版が1986年に、そして第2版が1996年に世界保健機構（WHO）から出版されました。この「WHO方式がん疼痛治療法」が作成された意図は、全世界のあらゆる国に存在するがん患者を痛みから解放することです。これは、「貧しい国でも、医療が十分に行き渡っていない国でも、痛みを苦しんでいるがん患者がいることから、誰にでもできる疼痛治療法を普及させる」ことを意味し、本書は世界各国で翻訳され、がん患者を痛みから解放することに貢献しています。

がんは、日本における死因第1位の病気であり、今は2～3人に1人はがんになる時代です。そのがん患者のうち、がんと診断された時点で3割の患者が痛みを訴え、進行がん患者の6割、終末期になると約8割の患者が強い痛みを抱えながら闘病を続けています。

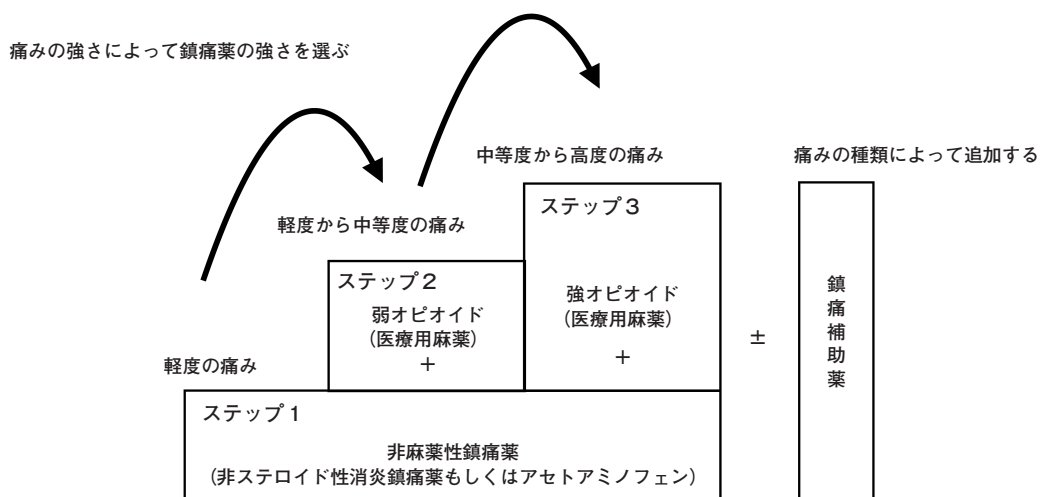


図1 WHO方式3段階除痛ラダー

日本には「がんの治療の方が大事だから痛みはがまんする」ことが美德とされる文化がありますが、2011年にTemelらが発表した転移性肺癌患者を対象にした臨床試験では、標準的ながん治療のみを行った群よりも、早期から緩和医療と並行してがん治療を行った群の方が生存期間の延長が認められています。つまり、痛みを我慢せず、痛みに苦しむことなくがん治療に専念できることが結果的にがん治療の成績を向上させることにつながるのです。

痛みの治療で大切なことは、現実的かつ段階的な目標設定をすることです。

第1の目標は、痛みを妨げられずに夜間の睡眠時間が確保できること、第2の目標は、日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること、第3の目標は、起立時や体動時の痛みが消失することです。疼痛治療における3つの目標を達成するには、薬物療法と非薬物療法の組み合わせが必要ですが、鎮痛薬の使用がやはり主役です。WHO方式がん疼痛治療法における「鎮痛薬の使用法」は、治療にあたって守るべき「がん疼痛治療法の5原則」と、痛みの強さによる鎮痛薬の選択ならびに鎮痛薬の段階的な使用法を示した「3段階除痛ラダー(図1)」から成り立ち、医療用麻

薬はその主軸となる薬です。医療用麻薬を使う側(医療者)も使われる側(患者)も「麻薬」の正しい知識を持ち、医療用麻薬が必要ながん疼痛患者に必要な量の医療用麻薬が正しく使われることが望まれます。

医療用麻薬の乱用実態とその対策

日本における鎮痛薬乱用の歴史を振り返ってみると、それはレフェタミン(商品名:スバ注射液)の乱用にはじまります。

本剤は昭和33年に発売された鎮痛薬であり、肩こりや筋肉痛といった「非がん性疼痛」に使用されていたものの、その化学構造がモルヒネともアンフェタミンとも類似することから、販売直後から依存者が続出しました。この流用・乱用は、九州地方を中心に流行を見せ始め、次第に中国地方、関東および東北地方へと波及していき、覚せい剤やヘロインの依存者が代用的に使用して依存者となる例も多くみられたため、当時の厚生省は劇薬・要指示薬に指定するとともに市販を禁じる措置を講じました。

また、レフェタミンは向精神薬条約の規制対象となった最初の鎮痛薬でもあります。こうした社会的な背景もあり、多くの日本人が医療用麻薬に対して「中毒になる」あるいは

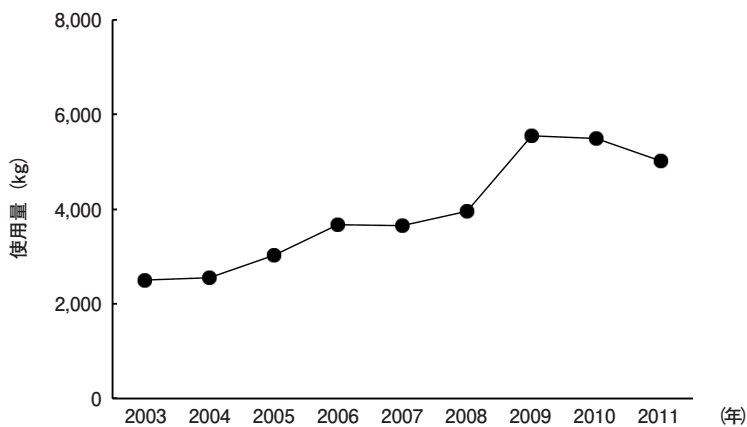


図2 日本における医療用麻薬の消費量推移

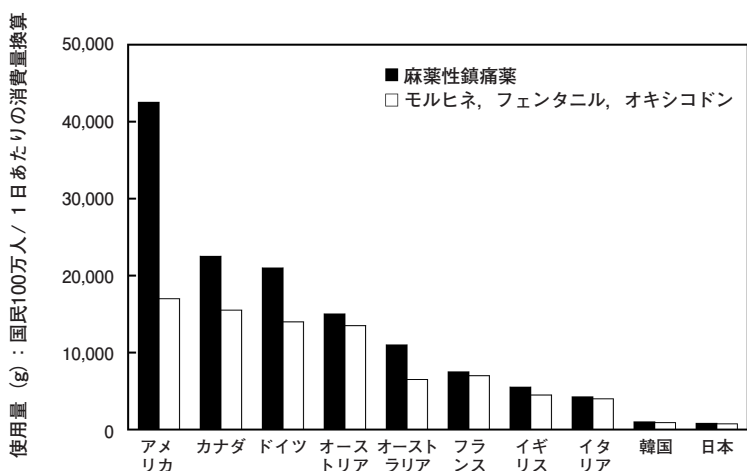


図3 先進諸国における医療用麻薬の消費量比較

「依存症になる」といった負のイメージを持ち、医療用麻薬が未だに違法な流通で乱用される不正麻薬と混同されやすいのです。

医療用麻薬の精神依存は、脳内報酬系（腹側被蓋野から側坐核に投射している中脳辺縁ドパミン神経系）の賦活化により発現すると考えられています。

腹側被蓋野には抑制性GABA神経系（中脳辺縁ドパミン神経の機能にブレーキをかける神経。rアミノ酪酸：GABA）が投射しており、このGABA神経系の細胞体に μ オピオイド受容体が豊富に分布しています。モルヒネはこの μ オピオイド受容体を活性化して抑制性GABA神経系を抑制するため、中脳辺縁ドパ

ミン神経系は脱抑制機構により興奮し、側坐核におけるドパミン遊離が促進され精神依存を形成すると想定されています。

このような中脳辺縁ドパミン神経系の活性化には医療用麻薬の性質はもちろんのことですが、投与方法も大きく影響します。すなわち、医療用麻薬の血中濃度の上昇が速やかな投与方法ほど中脳辺縁ドパミン神経系を活性化しやすく、精神依存を強度に形成します。これを裏付けるように、依存性薬物の注射速度が速いほど強い精神依存を形成することが証明されています。

医療用麻薬の乱用者の多くは、より強い多幸感を得るために徐放性の錠剤を粉砕したり、溶解して注射したり、あるいは鼻から吸引したりします。実際に米国では、オキシコドン徐放錠

を溶解あるいは粉砕しづらい形状に変更したことで乱用を減少できたとの報告もなされています。このように、医療用麻薬はすべて精神依存を形成しますが、剤形を工夫して急激な血中濃度の上昇を避けることにより、精神依存の問題だけでなく、流用などの問題も回避できます。

日本における医療用麻薬の消費量は他の先進諸国と比べ圧倒的に低く、近年やや減少傾向にあります（図2）。緩和医療が全国的に普及し、一部の医療用麻薬は慢性非がん性疼痛にも適応が拡大されたものの、その消費量は低迷したままであり、本当に医療用麻薬が必要な患者に必要な量が使用されているのか

は疑問です(図3)。特に米国におけるオピオイド消費量は群を抜いており、がん疼痛患者だけでなく慢性非がん性疼痛患者に対しても広く使用されてきました。

とはいえ、日本は米国のような法外な使用量を目標にすることはありません。2014年にWHOが発表した各国の医療用麻薬の必要量に対する実使用量の比率(充足率)を算出した報告によると、日本の充足率はわずか15%という結果でした。医療用麻薬の使用量だけでなく、充足率においても諸外国の状況と比べて大きく水をあけられてしまっています(図4)。

この現状の打破が当面の目標となりますが、使用量を単に増やせば良いわけではありません。Websterらは、慢性疼痛患者であること自体が必ずしもオピオイド依存の危険因子であるとはいえないが、慢性疼痛患者では常軌を逸した行動を取る患者が多く、乱用に限ることは珍しいことではないと述べています。また、医療用麻薬の使用量が増加するとともに、過量投与による死亡者数が年々増加しており、社会問題化しているのも事実です。慢性非がん性疼痛患者に長期間医療用麻薬を使用することで乱用・依存に陥る頻度を調査した研究では、その危険性は3.27%と報告されています。一方、Højstedらは、がん疼痛患者に長期間医療用麻薬を使用することで乱用・依存に陥る頻度は0.2%以下と報告しています。

これらの結果をふまえて考察すると、がん疼痛治療のような積極的な医療用麻薬の使用を慢性非がん性疼痛患者に踏襲すると乱用・依存に陥る可能性があり、医療用麻薬の適応となる患者とその使い方を見極めることが大切です。

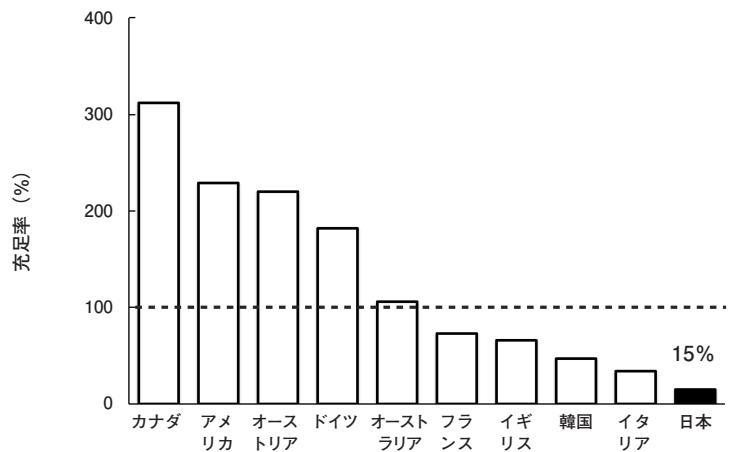


図4 先進諸国における医療用麻薬の充足率比較

慢性疼痛下における医療用麻薬の精神依存不形成機構

動物の足蹠(足裏)にカラゲニンやホルマリンといった起炎物質を投与すると、著明な浮腫や投与後数時間から数日間にわたる疼痛閾値の低下、つまり炎症性疼痛が観察されます。この炎症性疼痛モデルを用いて、慢性炎症性疼痛下におけるモルヒネの精神依存形成を条件づけ場所嗜好性試験(Conditioned Place Preference法: CPP法)により評価すると、モルヒネの精神依存はほぼ完全に抑制されます。

この結果は、臨床においてがん患者に鎮痛目的でモルヒネを使用しても精神依存が問題とはならないという臨床報告と一致します。そして、この慢性疼痛下におけるモルヒネの精神依存形成の抑制機構には内因性κオピオイド様ペプチドであるダイノルフィンが関与していることが基礎研究により証明されています。さらには、中脳辺縁系ドパミン神経の投射先である側坐核において、非疼痛下のラットではモルヒネの投与により著明な細胞外ドパミン遊離量の増加が認められるのに対して、炎症性疼痛モデルラットの側坐核ではモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離量は著しく低下しました。

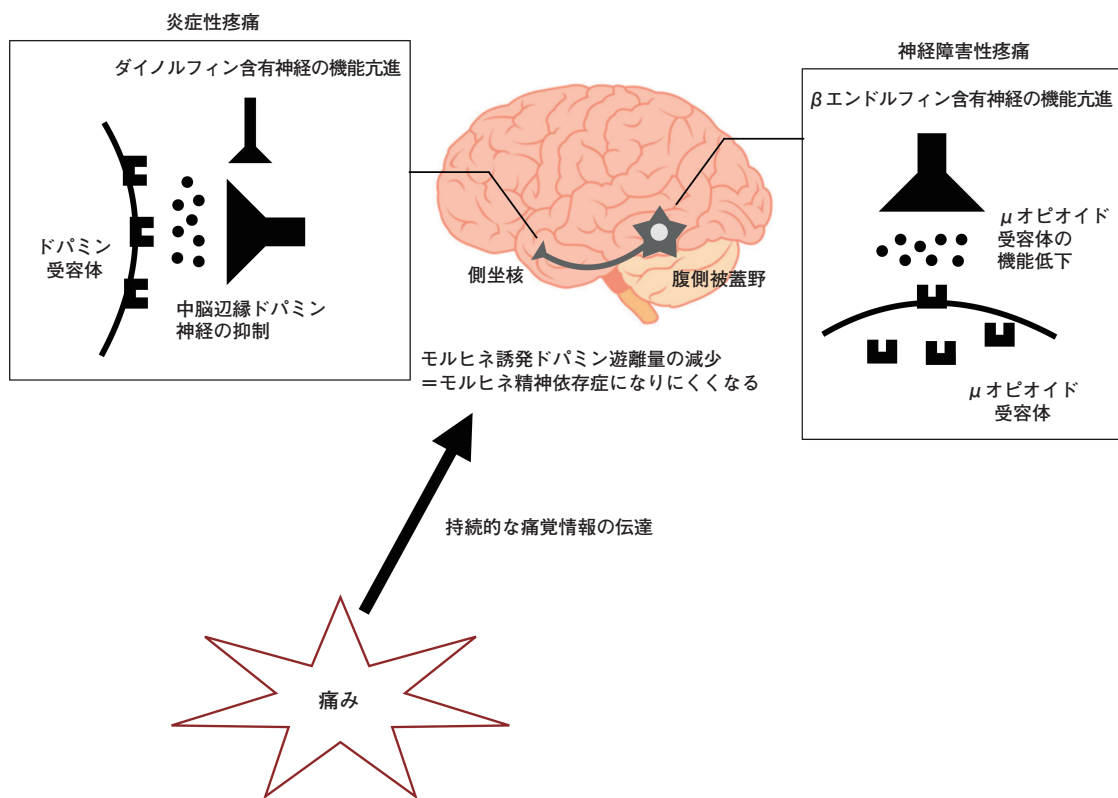


図5 慢性疼痛下におけるモルヒネ精神依存不形成の分子機構

またこうした反応は、側坐核内へのダイノルフィン抗体処置により消失することから、炎症性疼痛下では中脳辺縁ドパミン神経系の投射先である側坐核領域において内因性 κ オピオイド神経系であるダイノルフィン神経系の機能亢進が誘導され、モルヒネの投与による側坐核領域でのドパミン遊離量が減少する可能性が示唆されました(図5)。このダイノルフィンには、脳内の不快な情動に関わるものであり、痛みによる不快な情動(嫌悪感)にもダイノルフィンが関与しているものと考えられています。

一般的に、疼痛は組織の損傷により引き起こされる侵害受容性疼痛と神経の損傷や機能障害などに由来する痛みの症候群である神経障害性疼痛に大別されます。では、侵害受容性疼痛である炎症性疼痛のモデル動物で認められたモルヒネの精神依存不形成機構は、異なる発症機序を持つ神経障害性疼痛下でも同

様に引き起こされるのでしょうか。

その疑問に答えるため、坐骨神経^{けっさく}を結紮して作製する神経障害性疼痛モデルを用いて炎症性疼痛下と同様の検討を行ったところ、神経障害性疼痛モデルでも炎症性疼痛下と同様にモルヒネの精神依存不形成が認められたものの、その機序には相違がみられました。神経障害性疼痛下では、炎症性疼痛下で認められた κ オピオイド神経系の機能亢進は起こっておらず、むしろモルヒネによる精神依存発現に重要な部位である腹側被蓋野を含む領域での μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こされていることが明らかとなっています。

これまでの先行研究から、神経障害性の痛み刺激により中脳辺縁領域において内因性 μ オピオイドペプチドが遊離されることが明らかにされていたため、神経障害性疼痛下における μ オピオイド受容体の機能低下に内因性 μ オピオイドペプチドである β -エンドルフ

インが関与する可能性を想定し、神経障害性疼痛下におけるモルヒネの精神依存抑制機構における β -エンドルフィンの関与について検討した結果、神経障害性疼痛による腹側被蓋野領域での μ オピオイド受容体の機能低下はこの疼痛による内因性 β -エンドルフィンの持続的な遊離に起因することが明らかとなりました(図5)。

一連の慢性疼痛下で見られた精神依存不形成機構は、モルヒネに限ったものではなく、オキシコドンやトラマドールなどその他の医療用麻薬においても確認されています。そしてこれらの研究成果は、臨床において医療用麻薬を適正に使用した場合、その精神依存形成能はほとんど問題にならないという知見を強く支持しています。

おわりに

最近、覚せい剤や不正麻薬の所持・使用による有名人の逮捕が報道される機会が多くなりました。薬物依存の恐ろしさは、覚せい剤の乱用でよく知られているように、反復使用による陶酔感や多幸感に耐性が生じて使用量と使用頻度が次第に増加する一方で、幻覚や幻聴・妄想・錯乱などの精神症状が徐々に出現することにあります。また、脱法ドラッグと呼ばれる薬物の乱用が社会問題となり、多くの指定薬物が麻薬指定を受けるなど法的な整備が着実に進んでいます。このような背景から脱法ドラッグは危険ドラッグと名称を変え、その乱用防止の政策が強化されるようになってきました。多くの危険ドラッグは、合成幻覚薬や覚せい剤が原型で、幻覚作用や興奮作用を目的に使用されますが、その危険性が軽視され、各地で乱用とそれによる事件・事故が相次ぎました。それでも日本は、薬物乱用防止の教育が徹底されているため、麻薬の恐怖を理解して抵抗する文化が定着している国といえます。

しかし、その反動とも呼べる現象として、

医療用麻薬の消費量は低迷を続けています。本稿で紹介したとおり、がんなどの強い痛みのある状態で、その痛みを取るのに必要な量のモルヒネなどの医療用麻薬を使用する際には、精神依存の形成を心配することはありません。この基礎研究成果は、臨床でも広く支持されており、現在のがん疼痛治療に大きく貢献しているものと考えます。

ただし、薬学研究者には「モルヒネは安全」という安易なメッセージではなく、例えばアルコール多飲の問題がある患者への医療用麻薬の処方では避けるべき、といった警告も合わせて発信していく使命があると思っています。事実、モルヒネの精神依存に対するアルコールの影響について検討した基礎研究において、アルコール慢性処置(アルコールを連日摂取した状態)によりモルヒネの精神依存が著明に増強されることが明らかとなっています。今後このような基礎研究の進展が医療用麻薬の適正使用の確立には必要不可欠です。また医療用麻薬は、医療従事者により乱用されるケースも少なくありません。これは使用可能な医療用麻薬が増え、また接する機会も多くなったことで乱用に対する抵抗感が希薄になってきたことが原因の一つと考えられます。

このような乱用問題が起これば規制強化をせざるをえなくなり、最終的には本来の目的で医療用麻薬を必要とする疼痛患者や治療に携わる医療従事者が不利益を被ることになります。医療用麻薬の適正使用の本質が正確に理解され、「除痛のための積極的な使用」と「乱用防止のための規制」とを天秤にかけながら一人でも多くのがん疼痛患者が不安なく痛みから解放されることを期待します。

