

レポート

●第34回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム 特別講演1 (2014.9.6: 東京都医学総合研究所)

周術期・術後痛管理, 歯科領域におけるオピオイド鎮痛の特徴を各専門家が考察

オピオイド鎮痛薬は、NSAID(非ステロイド性抗炎症鎮痛薬)では効果不十分な慢性疼痛に優れた鎮痛効果が得られる治療薬として、今後ますます利用の機会が増えると考えられている。しかし一方で、用量に個人差が大きい、嘔吐や便秘など副作用も多いなど、「さじ加減の難しい」鎮痛薬としても知られている。臨床現場ではオピオイド鎮痛薬をどのように使いこなせばよいのか。この特別講演では、周術期管理、術後痛管理、歯科領域における疼痛治療のエキスパートが登壇し、疼痛管理のあり方について講演が行われた。その概要を紹介する。

術後鎮痛薬必要性の個人差にいかに対処するか

演者: 林田眞和氏(順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座)

手術後も続く疼痛(術後痛)の正体は、創部の炎症により起きる侵害受容性疼痛である。さらに、その増悪因子として神経障害性疼痛も関与している。強い術後痛は、不安・抑うつ、呼吸機能低下・無気肺、肺炎、頻脈・高血圧・不整脈・心筋虚血、麻痺性イレウス、早期離床の妨げとなるため、近年では「術後痛に対して積極的な鎮痛を

「PCA(患者自己調節鎮痛法)」の2種類がある。

◎個人差が大きいオピオイドの使用量 国内では、術後痛管理に硬膜外鎮痛が広く使われている。脊椎硬膜外腔にカテーテルを挿入して、持続的に局所麻酔薬を注入する方法である。

林田氏は、東京大学附属病院勤務時代に、同病院内で行われた外科開腹患者における硬膜外鎮痛の鎮痛薬の必要回数を集計・検討している。

検討の結果、局所麻酔にオピオイド鎮痛薬を加えると、鎮痛薬の必要回数が減少することがわかった。術後の鎮痛薬の必要回数を比較すると、局所麻酔単独群は「3~4回」が最も多かったのに対して、オピオイド併用群は「0~1回」が最も多かった。

しかし、必要回数は個人差も大きくオピオイド鎮痛薬を併用しても鎮痛薬の必要回数が8回に上る患者もいた。

◎鎮痛薬の個人差は遺伝的背景が関与 硬膜外鎮痛と並んで代表的な術後痛管理方法としてPCAがある。患者が痛みを感じた時にボタンを押すと、少量のオピオイド鎮痛薬が追加される方法で、痛みの個人差に対応することができる。米国では、硬膜外麻酔より普及している。

林田氏は、PCAについても院内の外科手術患者を対象に、鎮痛薬の使用量を集計・検討した。対象は腹腔鏡下結腸切除術後患者で、術後12時間内の術後フェンタニル使用量を調べた。

検討の結果、術後フェンタニル使用量の分布図は400~600μg群を中心として単峰型に分布することがわかった。やはり鎮痛薬の使用量には個人差が大きく、100μg未満~1,400μg未満の間に幅広く分布することがわかった。

患者背景との相関も検討したが、年齢と術中のレミフェンタニル投与速度に相関が認められただけだった。

林田氏は以上の結果から、痛みと鎮痛薬使用量の個人差には、遺伝的背景が関与していると推察。μオピオイド受容体遺伝子の遺伝子多型と鎮痛薬処方量の相関などを調べており、既にいくつかの関係が見つかったという。

林田氏は「将来的に、患者のオピオイド感受性の予測が簡単な遺伝子診断キットで実現するようになれば、テーラーメードな疼痛治療が効率的に行えるようになる」と指摘。同時に、オピオイドに特有の副作用についても、遺伝学的な背景との関係が見出されれば、積極的なオピオイド副作用対策も可能になるとの期待を語った。

歯科領域慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の臨床

演者: 福田謙一氏(東京歯科大学 歯科麻酔学講座)

歯科領域における疼痛の主な原因は、歯牙う蝕症、歯周病、外傷などであり、大半はNSAIDで抑制できる。ところが最近では、NSAIDでは抑えきれない慢性の疼痛が増加しているという。福田氏は、その一例として咀嚼筋の筋筋膜疼痛を挙げる。

咀嚼筋の筋筋膜疼痛は、ノンレム睡眠時のブラキシズム(非機能性咬合習癖)が原因の痛みである。軽症であればNSAIDやアセトアミノフェン製剤、マウスガードなどで改善するが、「重症者の場合、マウスガードを咬み割ってしまう」(福田氏)こともある。

患者は強烈な痛みで悩んでおり、早急な治療を要する。福田氏は、「毎晩異

なる歯が痛む」、「全ての歯が痛む」と訴えるが、画像診断で歯に異常が見つからない患者の中には、関連痛として歯痛を発生させる筋筋膜疼痛が紛れている可能性がある」と指摘する。

筋筋膜疼痛は、持続すると「痛みが痛みを形成する」悪循環に陥る。患者の中には、あまりの痛みで耐えかねて自死を選ぶ人もいるほどだという。

◎歯科慢性疼痛にはオピオイドも有用 筋筋膜疼痛の薬物治療は、NSAIDやアセトアミノフェン製剤を使い、効果不十分なら、三環系抗うつ薬、筋弛緩薬、精神緩和剤に切り替える。

オピオイド鎮痛薬も有効な手段となりうる。福田氏の診療例でも、難治慢

性痛患者にフェンタニルの経皮吸収製剤を用いて、痛みの軽減に成功している。嘔気や眠気などフェンタニルに特有の副作用も、少しずつ軽減しているという。

さらに、歯科領域の慢性疼痛の原因として、歯科治療に伴う神経障害性疼痛が知られている。抜歯治療やインプラント挿入時に誤って神経を傷つけることで起きる痛みで、「一生治らない、慢性の疼痛」(福田氏)だという。

オピオイド鎮痛薬は、こうした痛みにも抑制効果が期待できる。福田氏の診療例でも、神経ブロックなどでは抑えられなかった疼痛を、トラマドール+アセトアミノフェンの配合剤によって抑制することに成功している。

◎将来はテーラーメードな疼痛医療も 福田氏は、東京歯科大学水道橋病院

において下顎枝矢状分割術を受けた患者(n=155/yr in 2004)の、PCA(患者自己調節鎮痛法)におけるフェンタニル静注の使用量を調べた。下顎枝矢状分割術とは、顎変形症の治療に行われる手術で、侵襲性が高く、画一的な疼痛を特徴とする外科治療である。

その結果、フェンタニルの追加投与回数は、最少では1回、最高では128回と、患者によって個人差がかなり大きいことが明らかになった。

福田氏らは、これらのデータをもとに、歯科領域の術後痛に対するテーラーメード医療に挑戦している。福田氏は、将来的には「より副作用の少ない新薬の開発」と「個別化医療の進展」で、副作用と個人差の問題に対応していきたいと、今後の展望を述べた。

周術期に使用されるオピオイドが引き起こす問題

～術後の嘔気嘔吐(PONV)

演者: 森野良蔵氏(公益財団法人がん研究会 有明病院 麻酔科)

周術期には、全身麻酔薬の使用量を減らす目的から、大量のオピオイド鎮痛薬が使われている。森野氏は、「今やオピオイド鎮痛薬なしの全身麻酔は考えられない」という。

全身麻酔薬と併用するオピオイド鎮痛薬は、国内では主にフェンタニルとレミフェンタニルの2剤が利用されている。2剤の特徴について、森野氏は「レミフェンタニルは代謝が非常に速く、全身麻酔時に使いやすい」、「フェンタニルは作動時間が長く、術後の疼痛管理に向いている」と説明する。

オピオイド鎮痛薬には、PONV(術後の嘔気嘔吐)と呼ばれる特有の副作用がある。発現率は3割程度で、女性

は男性より発症しやすいとされる。

しかし、正確な頻度やリスク因子については、PONV対策に使える制吐剤の多くが国内未承認という背景もあり、あまり研究されてこなかった。

そこで森野氏は、PONVの前向き研究に着手した。対象は、がん研有明病院の入院患者1,645例。調査では、PONVの発現頻度とそのリスク因子の関与の強さを分析した。

◎術後2日以内で約4割が嘔気を実感 分析した結果、術後48時間以内におけるPONV発生率は、嘔気42.3%、嘔吐22.8%であることがわかった。

男性と女性を比較すると、男性は嘔気24.1%、嘔吐11.6%に対して、女性は

嘔気52.6%、嘔吐29.1%と、女性は男性の2倍以上も発現頻度が高かった。

リスク因子を検討すると、①女性(オッズ比4.17)、②嘔吐の既往歴(同2.02)、③非喫煙者(同1.59)、④麻酔時間が1時間以上(同2.98)、⑤吸入麻酔(同1.56)——などが見いだされた。

森野氏は、全身麻酔薬の投与方法がPONV発生に及ぼす影響を、静脈麻酔薬(プロポフォール)と吸入麻酔薬(セボフルラン)とで比較した。

その結果、術後から最初の2時間は吸入麻酔薬群のPONV発生率が高いものの、最終的には両群とも同程度の発生率に収束していくことがわかった。この結果について、森野氏は「全身麻酔薬というより、併用するオピオイド鎮痛薬の影響が出たと考えられる」と推察、「オピオイド鎮痛薬を使う限りPONVは避けられない」と指摘する。

◎麻酔との組み合わせで副作用が減少

全身麻酔薬(吸入または静注)とオピオイド鎮痛薬の組み合わせとPONVの頻度を検討すると、レミフェンタニルの影響は吸入薬との併用では用量依存的に増加し、静注薬との併用ではその傾向が抑制された。フェンタニルの影響は、吸入薬、静注薬のどちらの併用でも大差なかった。

周術期のPONVの発現は「避けることができない現実」として受け止められる傾向があった。これに対して森野氏は、麻酔法の使い次第でPONVを減らす工夫は可能だと指摘する。もちろん、オピオイド鎮痛薬を使う限り、副作用はゼロにはならないが、頻度を減らすことは可能だという。

森野氏は、今後の研究課題としてPONVの発現率の個人差と遺伝的感受性などを研究していきたいとした。