



オピオイド鎮痛薬を使用している日本の非がん性慢性疼痛患者における便秘の発現に関する調査

Motoki Sonohata · Shihomi Wada · Yuichi Koretaka · Yasuhide Morioka · Hirokazu Mishima · Masaaki Mawatari

Received: February 25, 2022 / Accepted: April 27, 2022 / Published online: May 22, 2022
© The Author(s) 2022

抄録

緒言：オピオイドは強力な鎮痛薬であるが、オピオイド誘発性便秘症（OIC）等の副作用の発現が認められている。本研究では、非がん性慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬を使用している患者を対象に、Rome IV 診断基準に基づく OIC の発現頻度を調べ、オピオイド鎮痛薬使用時の OIC 発現のリスク因子の探索・比較を行った。

方法：日本在住の 20 歳以上の患者に対し、インターネットを用いた調査を実施した。対象

は、本研究への参加と回答への電子的同意を示し、非がん性慢性筋骨格痛（腰痛または変形性関節症）の緩和のために 3 ヶ月以上オピオイド鎮痛薬または非オピオイド鎮痛薬を使用している患者（オピオイド群、非オピオイド群、各群 N=500）とした。両群の患者を年齢・性別でマッチングした。

結果：オピオイド群の 89% は弱オピオイドを使用していた。便秘を自覚している患者の割合はオピオイド群、非オピオイド群とも同程度（34% vs 29%）であった一方、鎮痛薬を使用開始後の自己評価で便秘を報告した患者の割合（40% vs 18%）、および Rome IV 診断基準で 2 つ以上の便秘症状が認められた患者の割合（28% vs 19%）はオピオイド群の方が有意に高かった。また、便秘に対して処方薬を使用している患者の割合もオピオイド群の方が高かった（33% vs 18%）。オピオイド群で Rome IV 診断基準を満たす OIC を発現した 81 例と発現しなかった 419 例において、ロジスティック回帰分析により OIC のリスク因子を探索したところ、オピオイドの強度や定時服用ではなく、腰痛がリスク因子であることが示唆された。

結論：非がん性慢性筋骨格痛の治療において、弱オピオイドを含むオピオイド鎮痛薬の使用は、OIC の発現と関連することが示された。この結果は、日本の非がん性慢性疼痛患者の便秘

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00392-y>.

M. Sonohata · M. Mawatari
Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Saga University, Nabeshima 5-1-1, Saga 849-8501, Japan

S. Wada · Y. Morioka (✉) · H. Mishima
Medical Affairs Department, Shionogi & Co., Ltd., 1-8, Doshomachi 3-Chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan
e-mail: yasuhide.morioka@shionogi.co.jp

Y. Koretaka
Data Science Department, Shionogi & Co., Ltd., 1-8, Doshomachi 3-Chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan

に対して適切な治療が必要であることを示す。

試験登録: UMIN000043985.

キーワード: 鎮痛薬、便秘、非がん性、慢性筋骨格痛、弱オピオイド、調査、日本

要点

我々の知る限り、本研究は、日常診療を反映した状況下で主に弱オピオイド鎮痛薬を使用する患者において、Rome IV 診断基準に基づく OIC の発現頻度を調査した初の研究である。

非がん性慢性筋骨格痛の治療におけるオピオイド鎮痛薬の使用は OIC の発現と関連することが示された。

また、Rome IV 診断基準を満たす OIC を発現した患者と発現しなかった患者において、ロジスティック回帰分析により共変量を評価したところ、腰痛が OIC のリスク因子であることが認められた。

本研究の結果から、日本の非がん性慢性疼痛患者にオピオイド治療を行う場合、便秘に対する適切な管理が必要であることが示された。

緒言

オピオイドは長年、がん性疼痛治療の主力であり [1]、がん性疼痛向けに発展した薬剤であったが、非がん性慢性疼痛にも広く用いられている [2]。オピオイドは強力な鎮痛薬であるが、身体依存、鎮静、消化器系副作用、呼吸抑制等の副作用が認められている [3]。消化器系副作用はオピオイド誘発性腸機能障害 (OIBD) と総称され、口渇、胃逆流増加、腹部膨満感、胃部膨満、硬便・乾燥便、残便感等を特徴とする [3]。OIBD の症状のうち、最も多く認められるのはオピオイド誘発性便秘症 (OIC) である [3]。

オピオイドは、腸管系の μ オピオイド受容体に結合して OIC を引き起こす [4]。食物繊維で嵩が増した便を送り出す蠕動が抑制されるため、腹痛の悪化や腸閉塞に至ることもある [4]。OIC は持続性であることから [5]、疼痛管理の妨げ [6, 7] や患者の健康関連 QOL の低下 [3, 8, 9]、医療資源の利用増加 [6] 等の影響をもたらす。OIC の有病率はオピオイドの使用期間が長くなるほど上昇する [10]。

日本の非がん性慢性疼痛患者には主にコデイン、トラマドール等の弱オピオイドが処方されるが [11]、トラマドールの鎮痛作用にはセロトニン・ノルエピネフリンの再取り込み阻害作用という非オピオイド性の経路もある [12]。日本では非がん性疼痛の管理に、コデイン、トラマドール、トラマドール/アセトアミノフェン配合剤、ブプレノルフィン経皮製剤、モルヒネ、乱用防止オキシコドン徐放性製剤、フェンタニル経皮製剤が保険適応となっている。がん性疼痛においては、オピオイドを疼痛緩和に使用した場合の OIC 発現頻度の報告 [13] があるが、非がん性疼痛患者における OIC のデータはなく、日常診療を反映した状況下での便秘 (Rome IV 診断基準による OIC [14]) の総発現率、便秘関連 QOL、OIC のリスク因子と治療についての十分な研究は行われていない。非がん性慢性疼痛、特に、慢性疼痛の中で最も一般的な慢性筋骨格痛 [15] を有する日本の患者を対象に、便秘の発現頻度および排便習慣をオピオイド鎮痛薬使用例と非オピオイド鎮痛薬使用例との間で比較し、オピオイド鎮痛薬使用例における OIC 発現のリスク因子を検討するため、本研究を実施した。

方法

対象集団

楽天インサイト疾患パネルの登録者から調査対象の候補 (椎間板ヘルニア、腰痛、変形性関節

症、変形性膝関節症の患者）を抽出し、服薬に関する予備アンケートへの参加依頼メールを送信した。予備アンケートへの回答者を、オピオイド鎮痛薬使用群と非オピオイド鎮痛薬使用群に分けた。

予備アンケートで組入れ基準を満たした患者に対し、電子調査票への自己評価による回答（1回のみ）を依頼した。最終的に、日本在住の20歳以上の患者で、慢性疼痛の緩和のためにオピオイド鎮痛薬（強/弱）または非オピオイド鎮痛薬を3ヵ月以上使用しており、本研究への参加に電子的同意を示し、かつ、全ての質問に回答した者を本研究に含めた。なお、がんまたは腫瘍の診断を受けた患者は除外した。

研究デザイン

楽天インサイトは参加依頼の電子メールを送信し、匿名化したデータの集計・解析結果を塩野義製薬株式会社に報告した。評価項目は次の通りである：(1) 処方されている鎮痛薬の開始後に排便習慣の変化の自覚および便秘の発現があった患者の割合、(2) Rome IV 診断基準による便秘症状 [14] が認められた患者の割合、(3) OIC 患者、すなわち Rome IV 診断基準による便秘症状を2つ以上満たし、かつ排便パターンが鎮痛薬開始後に変化した患者の割合、(4) 患者報告型便秘 QOL 評価 (PAC-QOL) [16] の総スコア（平均値）と4つの下位尺度（身体的不快感、精神的な不快感、心配/関心、満足度）の平均スコア。調査票は補足資料を参照のこと。

本研究は代々木メンタルクリニックの倫理委員会により承認され (SNG215)、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システムに UMIN000043985 として登録され、日本厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。人体から取得された試料（血液、体液、組織、細胞、排泄物またはこれらから研究目的で抽出した DNA 等）は使用しないため、電子的同意で

十分であると判断した。

解析対象集団

予備アンケートで組入れ基準を満たしており、かつ調査票の全ての質問への回答が得られた患者を解析対象に含めた。オピオイド鎮痛薬を使用している患者（オピオイド群、目標症例数500例）から調査票を回収した後、年齢・性別により1:1でマッチさせた非オピオイド鎮痛薬使用患者（非オピオイド群）から回答を得た（図1）。

コデインおよびトラマドールは弱オピオイドとし、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルおよびブプレノルフィン（強オピオイド）とした。この分類は先行研究 [17] の定義に従い、モルヒネの力価を基準とした [18] 日本の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」 [19] に準じている。

統計解析

調査票の各問について、定量的データの要約統計量を算出した。定性的データはオピオイド群、非オピオイド群それぞれの頻度と割合を求めた上で、Fisher の正確確率検定、Welch の t 検定、Mann-Whitney の U 検定または χ^2 検定を用い

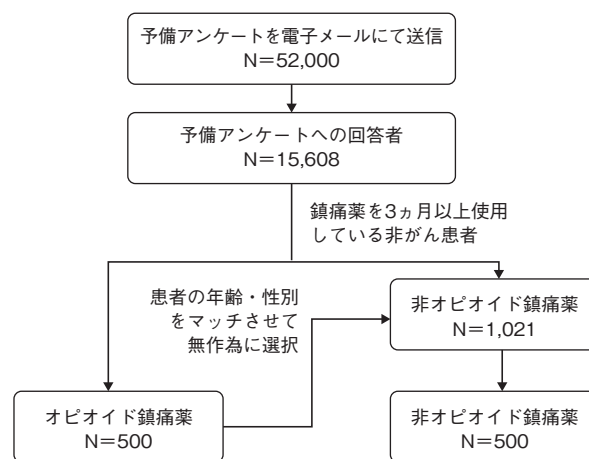


図1 患者フロー

表1 ベースラインの人口統計学的背景および臨床特性

特性	オピオイド群 (N=500)	非オピオイド群 (N=500)	P 値
性別			
男性	366 (73)	366 (73)	1.000
女性	134 (27)	134 (27)	
年齢 (平均± SD)	56.5 ± 10.5	56.4 ± 10.5	0.938
疾患 ^a			
腰痛	319 (64)	340 (68)	0.182
椎間板ヘルニア	262 (52)	180 (36)	< 0.001
変形性関節症	60 (12)	53 (11)	0.549
変形性膝関節症	54 (11)	79 (16)	0.025
服用法 ^a			
定時服用	396 (79)	141 (28)	< 0.001
疼痛発生時 (必要に応じて服用)	161 (32)	386 (77)	< 0.001
その他	1 (0.2)	2 (0.4)	1.000

データは n (%) または平均±SD。Fisher の正確確率検定 (性別、疾患、投与方法) および Welch の t 検定を用いた群間比較。
SD: 標準偏差

^a 複数回答可

て比較した。ベースラインの人口統計学的背景および排便習慣が評価項目へ及ぼす影響について検討した。ロジスティック回帰分析により、OIC のリスク因子のオッズ比 (OR、ある事象のオッズと参照とされる事象のオッズの比) を、様々な共変量を用いて算出した。共変量には年齢 (連続変数) と性別 (男性/女性) のほか、ヘルニア、腰痛、変形性関節症、変形性膝関節症、強オピオイドの使用および鎮痛薬定時服用の有無が含まれた。統計解析には Bellcurve[®] エクセル統計 (v3.21、社会情報サービス [東京]) を、図表作成には Microsoft Excel を使用した。P<0.05 の場合を有意とみなした。

結果

ベースラインの人口統計学的背景および臨床特性

全症例 1,000 例中、男性が 73%、40 歳以上が 95% を占めた (表 1、補足資料 S1)。オピオイド群、非オピオイド群とも腰痛 (64%、68%) や椎間板ヘルニア (52%、36%) を有する者が多かった (表 1)。オピオイド群の 89% が弱オピオイドを使用しており、最も多く使われたオピオイド鎮痛薬はトラマドール (アセトアミノフェンとの合剤 70%、単剤 22%) であった (表 2)。非オピオイド鎮痛薬ではロキソプロフェンが最も多く使われていた (錠剤 44%、経皮製剤 50%、表 2)。オピオイド群では、79% が鎮痛薬を定時服用していたのに対し、非オピオイド群では、77% が疼痛発生時のみ服用してい

表2 オピオイド群・非オピオイド群の患者の薬物療法の詳細

オピオイド群 (N=500)	
経口	
トラマドール/アセトアミノフェン	349 (70)
トラマドール	112 (22)
コデイン	8 (2)
オキシコドン	5 (1)
モルヒネ	4 (0.8)
経皮	
フェンタニル	33 (7)
ブプレノルフィン	15 (3)
オピオイドの分類 (N=500)	
弱オピオイド	443 (89)
強オピオイド	57 (11)
非オピオイド群 (N=500)	
経口	
ロキソプロフェン	220 (44)
アセトアミノフェン	63 (13)
セレコキシブ	40 (8)
プレガバリン	40 (8)
ジクロフェナク	26 (5)
デュロキセチン	11 (2)
ミロガバリン	9 (2)
ノイロトロピン® a	4 (0.8)
経皮	
ロキソプロフェン	251 (50)
ケトプロフェン	172 (34)
エスフルルビプロフェン	17 (3)

データはn(%)。各群内で複数回答可。オピオイド、非オピオイドの両方を使用した患者はオピオイド群に分類し、強オピオイドと弱オピオイドの両方を使用した患者は強オピオイド使用例とみなした。「方法」の項で述べたように、オキシコドン、モルヒネ、フェンタニル、ブプレノルフィンは強オピオイドとし、トラマドール/アセトアミノフェン、トラマドール、コデインは弱オピオイドとした。

a ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から得られた抽出液

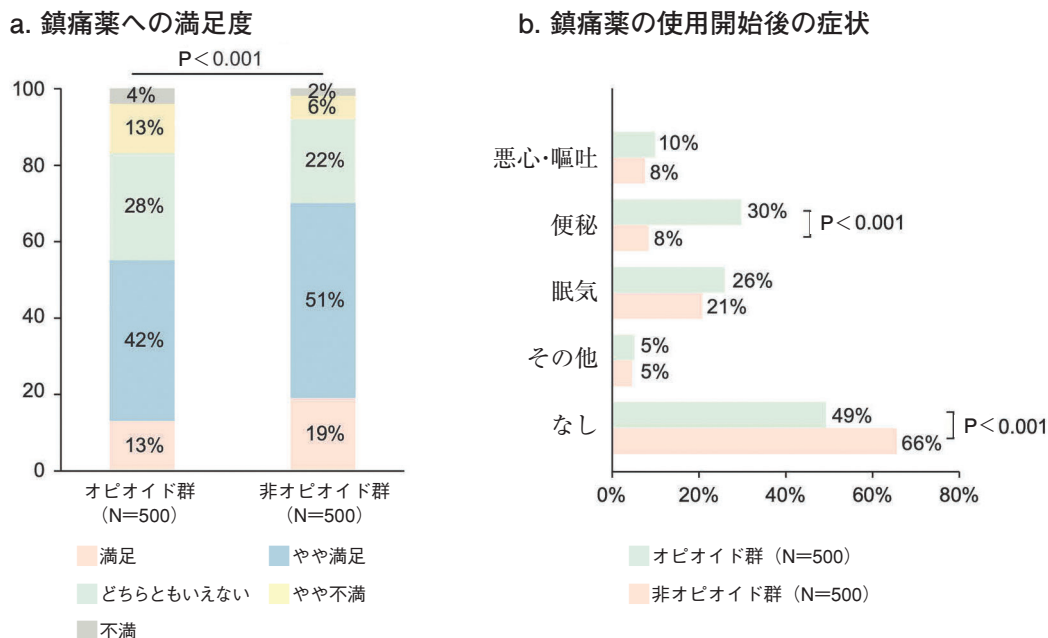


図 2 a 鎮痛薬への患者満足度、b 鎮痛薬の使用開始後にみられた症状とその割合。

a Mann-Whitney の U 検定（連続性の補正あり）と b Fisher の正確確率検定を用いた群間比較

表 3 鎮痛薬の使用開始後の排便パターンの変化と医療提供者への相談（各群の患者による報告）

	オピオイド群 (N=500)	非オピオイド群 (N=500)	P 値
鎮痛薬の使用開始後の排便パターンの変化	186 (37)	82 (16)	<0.001
排便パターンの変化に伴う医療提供者への相談	133 (72)	48 (59)	–

データは n (%). Fisher の正確確率検定を用いた群間比較

た（表 1）。オピオイド群の 55%、非オピオイド群の 70% は使用している鎮痛薬に対してどちらかといえば満足していた（図 2a、補足資料の表 S2）。

便秘の発現頻度はオピオイド群の方が非オピオイド群よりも有意に高く（30% vs 8%）、それ以外の症状（眠気、悪心・嘔吐）の発現頻度は両群とも同程度であった（図 2b、補足資料の表 S3）。

鎮痛薬の使用開始後の排便パターンの変化を

報告した患者の割合は、オピオイド群の方が非オピオイド群よりも有意に高かった（37% vs 16%、表 3）。排便パターンの変化を報告した患者のうち、オピオイド群の 72%、非オピオイド群の 59% がそのことを医療提供者に相談していた（表 3）。また、鎮痛薬が処方された時点で医療提供者から便秘について説明された患者はオピオイド群の 46%、非オピオイド群の 16% のみで、処方以降の来院時に医療提供者から便秘について質問された患者はオピオイド群の

表 4 鎮痛薬処方時・処方以降における医療提供者からの説明と質問（各群の患者による報告）

	オピオイド群 (N=500)	非オピオイド群 (N=500)
鎮痛薬処方時に医療提供者から便秘について説明された	230 (46)	78 (16)
鎮痛薬処方以降に医療提供者から便秘について質問された	205 (41)	89 (18)

データは n (%)。

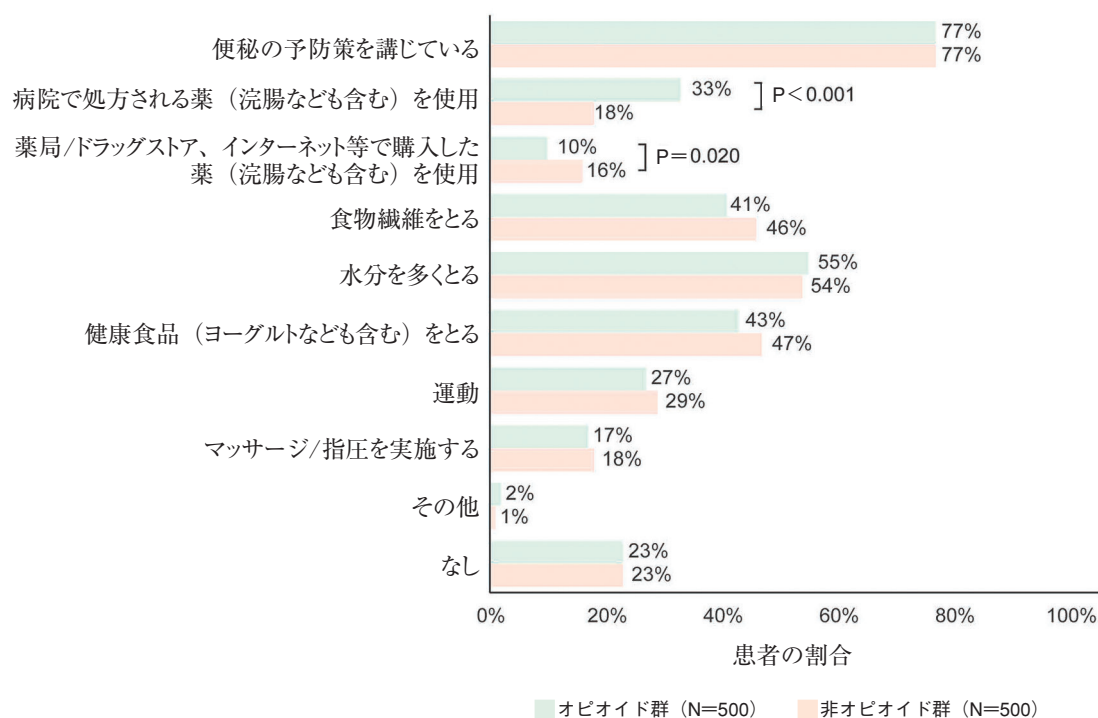


図 3 便秘の予防策。Fisher の正確確率検定を用いた群間比較

41%、非オピオイド群の 18% のみであった(表 4)。

各群の 77% の患者が便秘の予防策を講じていると報告した。予防策には運動、マッサージ/指圧、食物繊維/水分/ヨーグルト等健康食品の摂取、鎮痛薬の使用開始前からの市販薬の使用等が含まれた(図 3)。便秘に対する処方薬を使用する患者の割合は、オピオイド群の方が非オピオイド群よりも有意に高かった(33% vs 18%、図 3、補足資料の表 S4)。なお、最も

多く処方されたのは酸化マグネシウムであった。オピオイド群では、75% が鎮痛薬の処方時かその直後に便秘に対する処方薬を開始しており(補足資料の表 S5)、処方薬に対して、20% が満足、39% がやや満足しており(図 4)、食物繊維/水分/健康食品の摂取、運動等の薬剤以外の対策に対しても、同程度の満足度を示した(図 4、補足資料の表 S4)。

便秘を自覚している患者の割合は両群ともほ

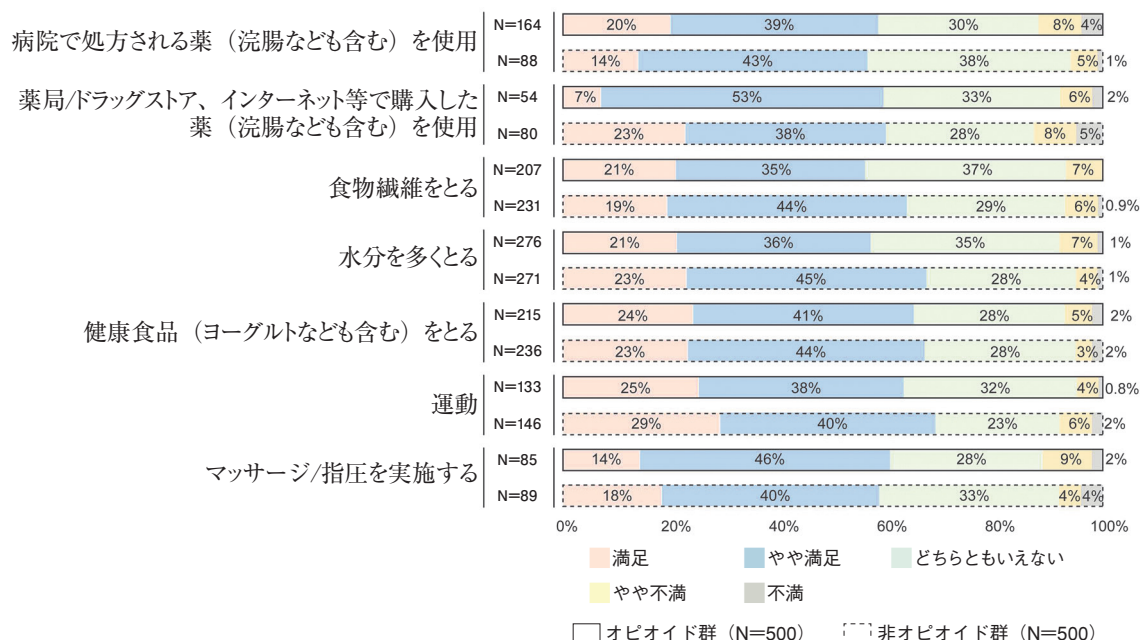
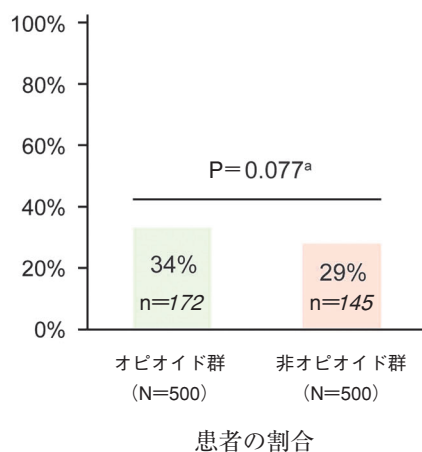


図4 便秘の予防策への満足度（各群における患者の割合）

A. 患者が自覚している便秘



B. 便秘をいつ自覚したか

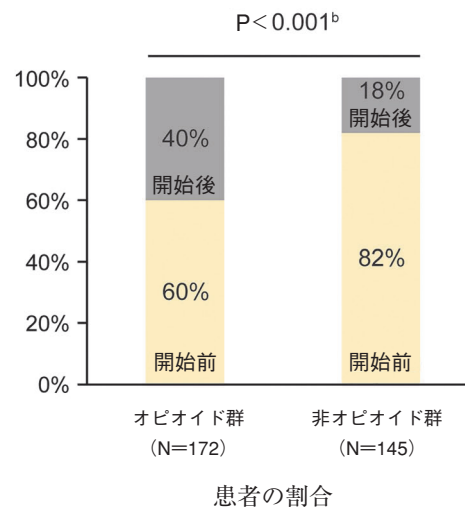


図5 主観的な便秘の自覚と発現時期。^aFisherの正確確率検定、^b χ^2 検定。A 便秘を自覚している患者の割合。オピオイド群 34% (n=172)、非オピオイド群 29% (n=145)。B 便秘を自覚した時期（自覚のある患者のみ）。「開始後」は鎮痛薬使用の開始後、「開始前」は鎮痛薬使用の開始前

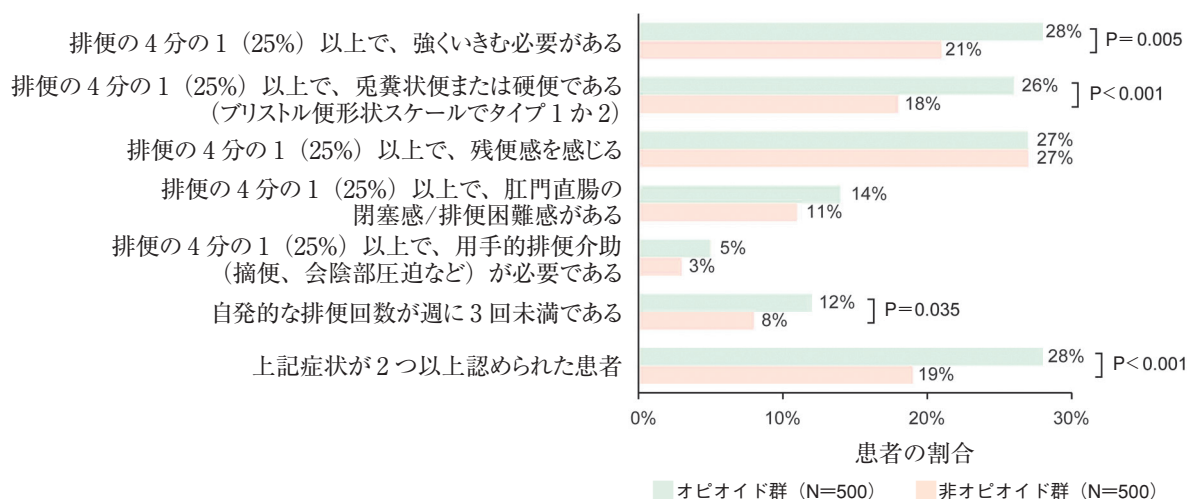


図6 Rome IV 診断基準に基づく便秘の症状。Fisher の正確確率検定を用いた便秘の症状の群間比較

は同程度 (34% vs 29%、図 5A、補足資料の表 S6) であったが、このうち、鎮痛薬の使用開始後の自己評価で便秘を報告した患者の割合は、オピオイド群の方が非オピオイド群より有意に高かった (40% vs 18%、図 5B、補足資料の表 S6)。また、Rome IV 診断基準で2つ以上の便秘症状が認められた患者の割合も、オピオイド群の方が有意に高かった (28% vs 19%、図 6、補足資料の表 S7)。PAC-QOL 平均総スコアに基づく QOL は、オピオイド群の方が非オピオイド群よりも有意に低かった (補足資料の表 S8)。しかし、Rome IV 診断基準で2つ以上の便秘症状が認められた患者において、使用鎮痛薬による PAC-QOL スコアの差はみられなかった (表 5)。

オピオイド群の OIC と診断された 81 例 (Rome IV 診断基準による便秘症状を2つ以上満たし、かつ排便パターンがオピオイド鎮痛薬の使用開始後に変化した患者) と OIC と診断されなかった 419 例において、OIC のリスク因子に関する種々の共変量をロジスティック回帰分析により評価したところ、腰痛が OIC の唯一のリスク因子であることが示唆された (表 6)。オピオイド群の患者において、強オピオイド鎮

痛薬の使用や定時服用は、OIC の発現リスクに影響を及ぼす有意な因子ではなかった。

考察

本研究の結果、オピオイド鎮痛薬使用患者における Rome IV 診断基準の症状を有する便秘の発現頻度、および鎮痛薬の使用開始後に便秘を自覚した患者の割合は、非オピオイド鎮痛薬使用患者に比べて有意に高かった。この結果は、日本の慢性疼痛患者を対象にオピオイドの安全性と有効性を評価した横断研究の公表済みデータ (64% が便秘を発現) [20] と一致している。今回の調査では患者の 89% が弱オピオイドを使用していたにもかかわらず、多くの患者に便秘がみられた。これは意外なことではなく、トラマドールでも、剤型や用量によっては患者の 45% が便秘を経験することが、15 の研究を対象とした記述的レビューで指摘されている [21]。今回実施した回帰分析では、OIC の発現にオピオイドの強度や定時服用の有無による差は示唆されず、あらゆる種類のオピオイドが OIC による総合的な疾病負担へ寄与することが示された。欧州 5 カ国における国際的な調査で

表5 Rome IV 診断基準で2つ以上の便秘症状が認められた患者における PAC-QOL スコア

	オピオイド群 (N=138)	非オピオイド群 (N=94)	P 値
総合	1.06±0.67	1.03±0.56	0.682
身体的不快感	1.36±0.88	1.32±0.78	0.707
精神的不快感	0.83±0.84	0.85±0.77	0.841
心配と関心	1.06±0.88	1.00±0.72	0.518
満足度	1.18±0.63	1.14±0.61	0.654

データは平均±SD。Welch の t 検定を用いた群間比較

PAC-QOL : Patient Assessment of Constipation Quality of Life

表6 OIC のリスク因子に関する多変量ロジスティック回帰分析の結果(OIC のある患者81例 vs OIC のない患者419例)

リスク因子	OIC (N=81)	OIC なし (N=419)	OR (95%CI)	P 値
平均年齢、歳	56.2	56.5	0.99 (0.97~1.02)	0.650
性別、男性	60 (74)	306 (73)	0.98 (0.55~1.74)	0.943
椎間板ヘルニア	45 (56)	217 (52)	1.57 (0.92~2.68)	0.096
腰痛	65 (80)	254 (61)	3.17 (1.70~5.94)	<0.001
変形性関節症	10 (12)	50 (12)	1.24 (0.58~2.65)	0.574
変形性膝関節症	5 (6)	49 (12)	0.75 (0.27~2.02)	0.563
強オピオイドの使用	9 (11)	48 (11)	0.99 (0.45~2.20)	0.981
鎮痛薬の定時服用	68 (84)	328 (78)	1.54 (0.80~2.99)	0.198

特記のない限り、各群のデータは n(%)。ロジスティック回帰の結果は性別(男性/女性)、年齢(連続変数)、椎間板ヘルニア(有/無)、腰痛(有/無)、変形性関節症(有/無)、変形性膝関節症(有/無)、強オピオイドの使用(有/無)、鎮痛薬の定時服用(有/無)で調整した。

OIC : オピオイド誘発性便秘症、OR : オッズ比

も、OIC の症状に悩まされる患者は弱オピオイド使用例で 38%、強オピオイド使用例で 40%と同程度であった [17]。今回の調査で OIC のリスク因子として特定されたのは腰痛のみであった (OR 3.17、95%CI 1.70 ~ 5.94)。このことは、Australian Longitudinal Study on Women's Health の調査データの横断的分析により、全ての年齢層の女性において複数の胃腸症状と腰痛との有意な関連が認められた [22] ことと一致しており、腰痛のある患者は便秘になりがちで、オピオイド鎮痛薬の開始後に OIC を発現しや

すいことを示唆している。椎間板ヘルニアは腰部神経根痛の原因の 1 つであり、OR は 1.57 であったが有意ではなかった。リアルワールドデータに基づく国際データベースを用いた後向きコホート研究によると、腰部の神経根痛とそれ以外の腰痛を有する成人の便秘の発現リスクは同程度であり [23]、したがって、椎間板ヘルニアも腰痛同様、OIC に関連する潜在的な要因になり得ると考えられる。疼痛の部位と OIC の発現との関係性についての報告はまだなく、これらの因子を評価する更なる研究が必要であ

る。

オピオイド群と非オピオイド群とでは、椎間板ヘルニアまたは変形性膝関節症を有する患者の割合は有意に異なっていたにもかかわらず、鎮痛薬開始前に便秘を自覚していた患者の数には差がなかった (103 例 vs 119 例、図 5 および表 S6)。つまり、併存疾患やその他の背景因子は、鎮痛薬開始前の便秘の発現/自覚に影響していなかったと考えられる。また、オピオイド群では、鎮痛薬を定時服用する患者の割合が非オピオイド群より高かった。回帰分析の結果によると、定時服用はオピオイド群の OIC 発現頻度に影響しないとされたものの、鎮痛薬の使用開始後の便秘発現の群間差には服用パターンが影響した可能性がある。

便秘を自覚していた患者の割合や Rome IV 診断基準の便秘症状が認められた患者の QOL については、両群間で有意差を認めなかった。このことから示唆されるのは、診療現場で症状や患者の不快感のみから OIC と普通の便秘を見分けることの難しさである。それでも便秘はオピオイド鎮痛薬で最も多い副作用の 1 つであるため、オピオイド鎮痛薬が必要な疼痛患者の診断・治療を行う際には、OIC の可能性を考慮すべきである。オピオイドの処方時に OIC の可能性を説明された患者、処方以降に便秘について質問された患者はいずれも 50% 未満であり、日本の医療提供者は、OIC の症状による負担や QOL への影響を十分に認識していないと考えられる。これは日本に限ったことではない。調査票を用いた欧州の国際研究でも、医療提供者の 60% 近くは、便秘がオピオイドの一般的な副作用であることを患者へ十分に知らせていなかったと報告されている [17]。患者自身も OIC の症状が顕著になって負担が増すまで、医療提供者に尋ねそびれたりためらったりするかもしれない、だからこそ医療提供者は患者に対し、来院日ごとに OIC について積極的に聞くように努めるべきである [24]。そのために、医療提供者にも患者にも、OIC による疾病負担とオピ

オイド鎮痛薬の総合的なリスク対効果を周知することが重要である。

本研究のオピオイド群のうち、70% 以上の患者は便秘の発現後に医療提供者に相談していた。これはスウェーデンの調査 [9] で報告されたよりも高率であり、日本では医師の治療を求める傾向が強いことを示唆しているが、その一方で、大多数の患者が市販の緩下薬、食物繊維の摂取、サプリメント等の自己管理手段を頼みとしている点は、便秘に対する処方薬の使用は 12% にとどまるとした先行研究 [9] と同様であった。さらに重要な問題として、オピオイドの便秘作用に対する耐性はめったに生じることがない。そのため、OIC は自然寛解せず持続する [3]。したがって、オピオイド薬を使用する場合は適切な OIC 療法を併用する必要がある。現行の便秘治療は対症的、非特異的なものであり、OIC には一般的に酸化マグネシウムやポリエチレングリコール等の浸透圧性下剤か、ピサコジル等の刺激性下剤が使われる [25]。緩下剤は便の嵩を増やし、結腸を膨張させ、蠕動を刺激するが [4]、 μ オピオイド受容体が関与する OIC の発症機序には作用しないので、効果を得られない患者も多い [26, 27]。事実、緩下剤を用いても、オピオイド服用患者を対象とした臨床試験および観察研究では 15 ~ 90%、非がん性慢性疼痛によるオピオイド服用患者では 40 ~ 64% の範囲で OIC が発現すると推定されている [5]。米国、カナダ、ドイツ、英国で実施された前向き縦断研究では、十分な量の緩下剤を用いたにもかかわらず、1 剤では 96%、2 剤では 38% の患者において OIC は適切に緩和されなかった [5]。OIC の管理には、より効果的な治療戦略が必要である。

末梢の μ オピオイド受容体がトラマドール誘発性便秘に果たす役割は、げっ歯類を用いた非臨床試験で適切に示されている [28]。全身への曝露を回避した末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬 (methylnaltrexone、ナルデメジン、ナロキセゴル等) の併用は、オピオイドの全身性鎮痛

作用を低下させずに、消化管への影響を選択的かつ局所的に緩和可能な新たな手法であり [29, 30]、American Gastroenterological Association Institute の OIC の医学的管理に関するガイドラインで強く推奨されている [31]。このような OIC の薬物療法は慢性疼痛の管理において、投薬、運動、心理療法を組み合わせた全人的な集学的アプローチの柱となるであろう。

本研究の強みと限界についても述べなくてはならない。ここでは慢性疼痛の中で最も多い筋骨格痛 [32] を有する患者を対象としたが、それ以外の全ての慢性疼痛患者に本研究結果が当てはまるわけではない。アンケートは定性的・定量的な情報を収集するには有用である。特にインターネットを用いる場合、慣れた場所から短時間で答えられるため、回答者が望ましい答を選んでしまう回答バイアスを減らすことができる。ただし、研究デザインに関連したサンプル抽出の問題が残る。例として、オンライン・コミュニティに参加する人々の特性は、ルーチン診療の患者集団を代表するものではない可能性がある [33]。また、依頼の電子メールがスパムと判断されがちのため回答率が低いこと [33] や、任意参加であることによるバイアス [34] もオンライン調査の特徴である。さらに、便秘の原因となり得るオピオイド以外の治療や臨床的側面に関する情報不足が、結果に影響を及ぼした可能性もある。これらの要因を考慮して本研究結果を解釈する必要がある。以上のような限界はあるものの、日本の非がん性慢性筋骨格痛患者における OIC の発現を検討した初の研究であり、非がん性慢性疼痛患者の OIC の臨床管理に役立つ知見がもたらされた。

結論

本研究の結果、非がん性慢性筋骨格痛の治療における弱オピオイド等のオピオイド鎮痛薬の使用は OIC の発現と関連していたことから、日本の非がん性慢性疼痛患者には、便秘に対する

適切な管理が必要であることが示された。

謝辞

資金提供

本研究および掲載誌の Rapid Service Fee には塩野義製薬株式会社（大阪）の援助を受けた。

メディカルライティング、編集、その他の支援

メディカルライティングと編集には Dr Vidula Bhole (MD, MHSc)、ならびにメドプロ クリニカル・リサーチの MS である Ivan D'Souza 氏の協力を得、資金は塩野義製薬株式会社から提供された。データの収集・解析は楽天インサイト（東京）の薄井高志、加福奈々子の両氏が実施し、資金は塩野義製薬株式会社から提供された。

オーサiership

記載された著者全員が International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) のオーサiership基準を満たしており、本論文全体の完全性に責任を負い、本稿の出版を承認した。

著者貢献度

園畑素樹、惟高裕一、和田志穂美、森岡靖英、三嶋宏和は本研究の着想、デザイン、結果分析および草稿執筆に関わった。馬渡正明はデータの解釈および草稿の批評的改訂に関わった。著者全員が最終稿のレビューを行い、投稿に同意した。

開示事項

園畑素樹は塩野義製薬株式会社から顧問料および講演料を受け取っている。和田志穂美、惟高裕一、森岡靖英、三嶋宏和は塩野義製薬株式会社の社員である。馬渡正明には開示すべき利益相反はない。

倫理指針の遵守

本研究は代々木メンタルクリニックの倫理委員会により承認され (SNG215)、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システムに UMIN000043985 として登録され、日本厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された [35]。人体から取得された試料（血液、体液、組織、細胞、排泄物またはこれらから研究目的で抽出した DNA 等）は使用しないため、電子の同意で十分であると判断した。

データの可用性

本研究の過程で生成/分析されたデータセットは、妥当な要請があった場合に責任著者より提供される。

事前発表

本研究の知見は、第 14 回日本運動器疼痛学会（オンライン開催、日本；2021 年 11 月 20 日～12 月 5 日）にて発表された。

オープンアクセス

本論文のライセンスはクリエイティブ・コモンズの表示—非営利 4.0 国際ライセンス条件の下で提供される。これにより、非営利の利用、共有、改変、配布、複製をあらゆる媒体と形式で行うことを、現著者および原本を適切に尊重し、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスへのリンクを示し、変更点を明示する限りにおいて許諾する。含まれる画像その他の第三者の素材にも、クレジットに特記しない限りは本論文のクリエイティブ・コモンズ・ライセンスが適用される。本論文のクリエイティブ・コモンズ・ライセンスの対象ではない素材や、法律で許可されていない用途または許可の範囲を超える用途については、著作権者から直接許諾を得る必要がある。本ライセンスのコピーは <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> を参照のこと。

REFERENCES

1. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166–91.
2. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448–60.
3. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Med*. 2017;18(10):1837–63.
4. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:141737.
5. Coyne KS, Margolis MK, Yeomans K, et al. Opioid-induced constipation among patients with chronic noncancer pain in the United States, Canada, Germany, and the United Kingdom: laxative use, response, and symptom burden over time. *Pain Med*. 2015;16(8):1551–65.
6. Bell TJ, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag*. 2009;5(3):137–44.
7. Veiga DR, Mendonça L, Sampaio R, Lopes JC, Azevedo LF. Incidence and health related quality of life of opioid-induced constipation in chronic non-cancer pain patients: a prospective multicentre cohort study. *Pain Res Treat*. 2018;2018:5704627.
8. Bell TJ, Panchal S, Miasowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med*. 2009;10(1):35–42.
9. Christensen HN, Olsson U, From J, Breivik H. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. *Scand J Pain*. 2016;11:104–10.
10. Nelson AD, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chron Dis*. 2016;7(2):121–34.

11. The Committee for the Guidelines for Prescribing Opioid Analgesics for Chronic Non-cancer Pain of Japan Society of Pain Clinicians. Guidelines for prescribing opioid analgesics for chronic non-cancer pain. 2012. https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaain_guideline04.html. Accessed 12 Nov 2021.
12. Curković B. Tramadol in the treatment of pain. *Reumatizam*. 2000;47(2):25–8.
13. Tokoro A, Imai H, Fumita S, et al. Incidence of opioid-induced constipation in Japanese patients with cancer pain: a prospective observational cohort study. *Cancer Med*. 2019;8(10):4883–91.
14. Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE. The Rome IV Committees. Rome IV functional gastrointestinal disorders – disorders of gut-brain interaction. I. Raleigh: The Rome Foundation; 2016.
15. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019;160(1):77–82.
16. Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(5):540–51.
17. Andresen V, Banerji V, Hall G, Lass A, Emmanuel AV. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1254–66.
18. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists. Dose equivalents and changing opioids. 2021. <https://fpm.ac.uk/opioids-aware-structured-approach-opioid-prescribing/dose-equivalents-and-changing-opioids>. Accessed 16 Dec 2021.
19. Japanese Society of Palliative Medicine. Clinical guidelines for cancer pain management. 2014. <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf>. Accessed 09 Jan 2022.
20. Shindo Y, Iwasaki S, Yamakage M. Efficacy and practicality of opioid therapy in Japanese chronic noncancer pain patient. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(3):222–31.
21. Langley P, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):239–51.
22. Smith MD, Russell A, Hodges PW. How common is back pain in women with gastrointestinal problems? *Clin J Pain*. 2008;24(3):199–203.
23. Trager RJ, Mok SR, Schlick KJ, Perez JA, Dusek JA. Association between radicular low back pain and constipation: a retrospective cohort study using a real-world national database. *Pain Rep*. 2021;6(3):e954.
24. Varrassi G, Banerji V, Gianni W, Marinangeli F, Pinto C. Impact and consequences of opioid-induced constipation: a survey of patients. *Pain Ther*. 2021;10(2):1139–53.
25. Neefjes ECW, van der Wijngaart H, van der Vorst MJD, et al. Optimal treatment of opioid induced constipation in daily clinical practice – an observational study. *BMC Palliat Care*. 2019;18:31.
26. Reimer K, Hopp M, Zenz M, et al. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management - a novel approach. *Pharmacology*. 2009;83(1):10–7.
27. LoCasale RJ, Datto C, Margolis MK, Coyne KS. Satisfaction with therapy among patients with chronic noncancer pain with opioid-induced constipation. *J Mang Care Spec Pharm*. 2016;22(3):246–53.
28. Yasufuku K, Koike K, Kobayashi M, et al. Involvement of the peripheral μ -opioid receptor in tramadol-induced constipation in rodents. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(11):1746–51.
29. Pergolizzi JV Jr, Christo PJ, LeQuang JA, Magnusson P. The use of peripheral μ -opioid receptor antagonists (PAMORAs) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1009–25.
30. Rekatsina M, Paladini A, Drewes AM, et al. Efficacy and safety of peripherally acting μ -opioid receptor antagonist (PAMORAs) for the management of patients with opioid-induced constipation: a systematic review. *Cureus*. 2021;13(7): e16201.
31. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology*. 2019;156(1):218–26.
32. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of musculoskeletal pain: an update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. *Pain Ther*. 2021;10:181–209.
33. Wright KB. Researching internet-based populations: advantages and disadvantages of online survey research, online questionnaire authoring software

-
- packages, and web survey services. *J Comput-Mediat Commun*. 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1083-6101.2005.tb00259.x>.
34. Andrade C. The limitations of online surveys. *Indian J Psychol Med*. 2020;42(6):575–6.
35. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology/Ministry of Health, Labour and Welfare. Ethical guidelines for medical and health research involving human subjects. 2022. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153339.pdf>. Accessed 09 Jan 2022.
-