



米国大学病院臨床検査部から見たオピオイド危機

The U.S. Opioid Crisis: Insights from an Academic Clinical Pathology Laboratory

ピッツバーグ大学医学部 病理学臨床化学部門

たま ま けん いち

玉 眞 健 一

Kenichi TAMAMA

はじめに

筆者は米国臨床検査専門医として、長年米国の大学病院において臨床毒性学検査室に勤務している。日々の臨床検査業務を通じて、米国におけるオピオイド危機の変遷と、その事態の深刻さを最前線で目の当たりにしてきた。本稿では、米国におけるオピオイド危機の現状とこれまでの経緯について、臨床検査室からの視点と筆者自身の経験を交えて概説する。

I. 米国におけるオピオイド危機の現状

1. 薬物乱用

薬物乱用 (Drug abuse) およびそれに起因する物質使用障害 (Substance Use Disorder: SUD)、その中でも特にオピオイド使用障害 (Opioid Use Disorder: OUD) は、欧米を中心に現代社会が直面する深刻な問題の一つである。SUD は、単なる個人の道徳の欠如や意志の弱さに起因するものではなく、中枢神経系、とりわけ脳のドーパミン報酬系回路における不可逆的な機能変容を伴う慢性的かつ再発性の脳疾患として医学的に定義されている¹⁻³⁾。この問題は、米国のみならず世界中に蔓延しているが、とりわけ米国においては医療システム、経済、および社会構造そのものを根底から揺るがす甚大な被害をもたらしている。

2. 米国におけるオピオイド危機の深刻さ

米国では、1990 年代以降に処方オピオイドが急

増し、その後ヘロイン、さらに違法製造フェンタニルへと中心が移行する波状流行を呈した。そして現在の薬物過量摂取による死亡をもたらしているのは主に合成オピオイド、特に違法フェンタニルである。米国疾病予防管理センター (CDC) は、米国のオピオイド危機を、1990 年代以降の処方オピオイド、2010 年頃以降のヘロイン、2013 年頃以降の合成オピオイド、という 3 つの波で説明している (図 1)⁴⁾。

米国におけるオピオイドを中心とする薬物過量摂取死は、過去数十年にわたり凄まじいペースで増加してきた。CDC の全米バイタル統計システム (National Vital Statistics System) の報告によれば、米国の薬物過量摂取による年間死者数は、2021 年に史上初めて 10 万人を突破し、2022 年には推定 10 万 8 千人以上という記録的なピークに達した。2023 年は約 10 万 7 千人と高止まりしていたが、直近の 2024 年の暫定データでは年間約 8 万人 (前年比約 27% 減) へと顕著な減少の兆しを見せている^{5,6)}。しかしながら、依然としてオピオイド過量摂取は、18 歳から 44 歳までのアメリカ人における主要な死因のトップであり続けている⁷⁾。

この公衆衛生危機がもたらす経済的負担も計り知れない。CDC 関連研究では、2017 年のオピオイド使用障害と致死性オピオイド過量摂取の経済負担は、過量摂取に伴う救急搬送や集中治療、長期的な依存症治療にかかる直接的な医療費のみならず、法執行機関や刑事司法システムへの負荷、さらには最も生産性の高い若年成人層の早世に伴う労働力の喪失を含めると、約 1.02 兆ドルと推計されている⁸⁾。また別の解析でも、2018 年のオピオイド使用障害関連費用は、社会全体で 7,868 億ドル、医療セクターだけでも 891 億ドルに達した⁹⁾。

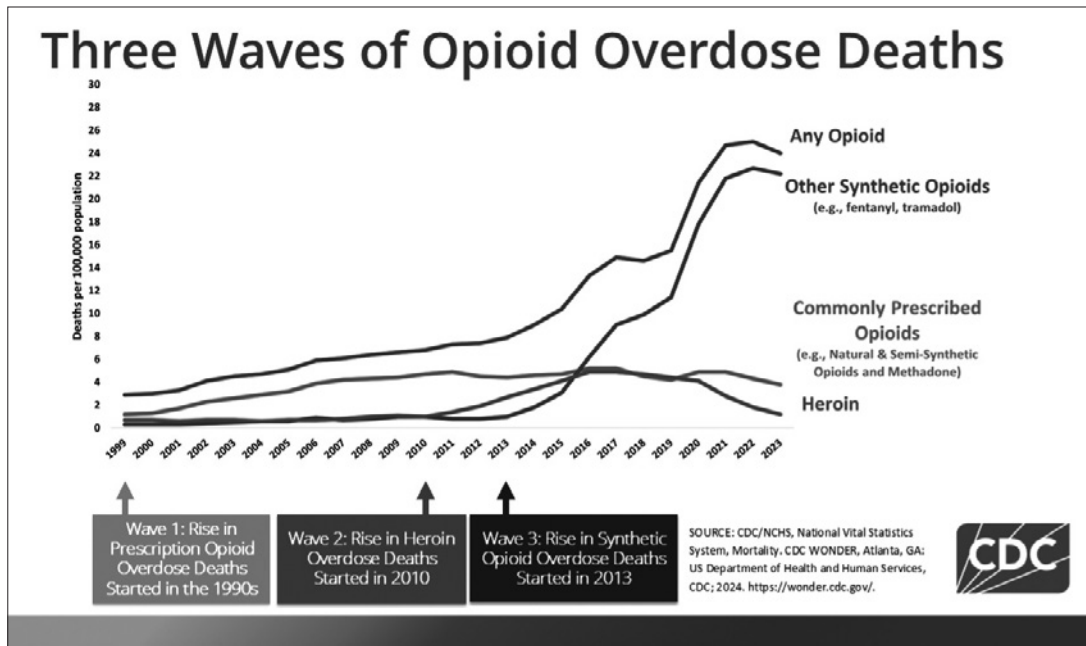


図1 米国におけるオピオイド過量摂取死の年次推移と3つの波 (Waves)

1999年から2023年(暫定値)までの米国における人口10万人あたりのオピオイド過量摂取による死亡率の推移。主因となる薬物の変遷に伴い、危機は3つの波(Waves)を経て構造的に深刻化してきたことが示されている。

出典：CDC, Overdose Prevention, Understanding the Opioid Overdose Epidemic
<https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html>

文献4)より転載

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

この未曾有の危機に対し、米国政府は公衆衛生の枠組みを超えた国家レベルでの介入を余儀なくされている。特にトランプ政権下においては、オピオイド危機を国家安全保障の最重要課題と位置づけるドラスティックな政策が展開されてきた。政権は、メキシコとの国境の壁建設など国境警備の徹底的な厳格化を推進しているが、国境の壁建設が急がれた背景には、不法移民流入の取り締まりのみならず、メキシコの麻薬カルテルによるフェンタニル密輸ルートの遮断という側面も大きい。さらにフェンタニルの前駆体化学物質の多くが、中国から流入している事実に基づき、中国への強力な関税措置や外交的圧力を通じてサプライチェーンの根絶を図るなど、前例のない強硬策が講じられている。

オピオイド危機に対する直接的な介入としては、2017年の公衆衛生非常事態宣言¹⁰⁾に始まる。さらに2025年12月16日、トランプ大統領が署名した大統領令において、フェンタニルをはじめとする違法な合成オピオイドは、米国史上初めて正式に大量破壊兵器(Weapon of Mass Destruction:

WMD)に指定された。従来、大量破壊兵器とは国土安全保障省の定義に基づき、放射線、化学、生物学兵器や、広範な人間を無差別に殺傷することを目的とした装置を指すものであり¹¹⁾、乱用薬物がこのカテゴリーに分類されることは前代未聞であった。しかしトランプ大統領は、年間数万人規模の国民の命を奪うフェンタニルは「麻薬というよりも化学兵器に近い」と明言し、国家への大規模なテロ攻撃に匹敵する脅威であると断じた。この指定により、米国防総省(ペンタゴン)の軍事資源の投入や、国外の製造・密輸ネットワークに対する武力行使に対して法的正当性が与えられることとなった。

II. オピオイド危機の歴史的背景

先に言及したように、米国のオピオイド危機の第一波は、1990年代の「痛みの積極治療」潮流と、それに呼応した製薬企業の販売戦略から始まった。その代表例としてよく知られているのが、1996年

発売の OxyContin® (徐放性オキシコドン) である。Van Zee の総説では、Purdue Pharma が OxyContin を強力に宣伝し、依存リスクを過小評価するメッセージを医師へ広めたことを詳細に論じている¹²⁾。

Purdue Pharma は、オピオイドによる依存リスクを稀であるとしたレポート^{13, 14)} のみを針小棒大に取り上げ、「非がん性の慢性疼痛に対してオピオイドを処方しても、依存症に陥るリスクは 1% 未満である」という誤った安全神話を医療界に植え付けた。同時期に痛みは第 5 のバイタルサイン (Pain as the 5th vital sign) として積極的に取り除くべきとする疼痛管理のパラダイムシフトを米国疼痛学会が推奨したこともあって¹⁵⁾、全米の医師は日常的な腰痛や関節痛に対して強力なオピオイドを安易に大量処方するようになった。実際、売上は 1996 年の 4,800 万ドルから 2000 年には約 11 億ドルへ急増し、その高い流通量は乱用・転用・依存増加と軌を一にした。現在では、この時期の過剰なマーケティングが危機の起点であったことに大きな異論はない。

2000 年代に入ると、Oxycodone を中心とする処方オピオイドの乱用と、それに伴う過量摂取死の激増が米国社会にとって無視できないものになった。事態の深刻さに気づいた米国食品医薬品局 (FDA) は、2001 年に OxyContin ラベルの警告強化を行い、さらに 2003 年には誤解を招く広告について警告書を発出し、医師向け処方ガイドラインの厳格化へと舵を切った^{12, 16)}。米国麻薬取締局 (DEA) も、不適切な処方を繰り返す悪徳クリニック (Pill mills) の摘発を開始した¹⁷⁾。規制強化を受けて、製薬会社も、粉碎して注射や吸引ができないよう物理的・化学的性質を変更した乱用防止製剤 (Abuse-Deterrent Formulations: ADF) の導入を余儀なくされた。しかし、それらの規制強化はかえって既存依存症患者の処方オピオイドから安価なヘロイン、さらにフェンタニルへの移行を促す結果となった^{18, 19)}。

このオピオイド処方の規制強化のため、処方薬モニタリングプログラム (Prescription Drug Monitoring Program: PDMP) が特に 2000 年以降、全米各州にて順次導入されていった。PDMP は、規制薬物の処方・調剤歴を州ごとに一元管理する電子データベースであり、医師や薬剤師は処方前に患者の履歴を確認することが義務付けられた²⁰⁾。系統的レビューでは、PDMP 導入や強化によりオピオイド

処方行動や供給量の抑制がみられた。すなわち、複数の医師から同時にオピオイドを騙し取る、ドクターショッピングや過剰処方劇的に減少したものの、死亡率への影響は一様ではなかった。すなわち PDMP は、乱用抑止の重要な基盤ではあるが、それ単独で危機を終息させる万能薬とはならなかった^{21~24)}。

日本では認可されていないが、米国において、メサドンやブプレノルフィン等の乱用されにくいオピオイドによる薬物支援治療がオピオイド依存症患者の治療に広く用いられている²⁵⁾。しかしながら、薬物支援治療を受けているオピオイド依存症患者は、その僅か 2~3 割に過ぎなかった^{26, 27)}。そんな中、PDMP によって処方オピオイドへのアクセスを絶たれた依存症患者たちは、より安価で手に入りやすいストリートのヘロインへと雪崩を打って移行した。これが 2010 年代初頭の第 2 の波である。だが事態はそこで止まらず、2013 年以降、オピオイド危機は非合法な完全合成オピオイドであるフェンタニル (Fentanyl) の台頭とともに第 3 の波へと突入した (図 1)^{4, 28)}。フェンタニルは、モルヒネの 50~100 倍という極めて強力な力価を持つ μ オピオイド受容体作動薬であり、高い脂溶性により血液脳関門を瞬時に通過し、強烈な呼吸抑制や胸壁硬直 (Rigid chest syndrome) を引き起こす²⁹⁾。モルヒネのようにケシの栽培を必要とせず、化学工場ですべて大量合成できるフェンタニルは、カルテルにとって究極のドル箱となった³⁰⁾。違法フェンタニルは当初、ヘロインの作用を増強する添加薬物であったが、数年のうちに違法市場のヘロインそのものが非合法フェンタニルにとって代わった²⁸⁾。CDC は、2023 年の薬物死の約 69% にメサドン以外の合成オピオイド (そのほとんどがフェンタニル) が関与したと報告している³¹⁾。わずか 2 mg が致死量となるフェンタニル^{30, 32)} によって、米国の薬物過量摂取死は次元の違うフェーズへと引き上げられたのである。

この致命的なオピオイド危機に対し、近年の米国では公衆衛生的アプローチとしてハームリダクション (Harm Reduction: 薬物使用に伴う健康・社会的被害の低減) の取り組みが拡大している³³⁾。具体的には、オピオイド拮抗薬であるナロキソンの広範囲での無料配布や、ユーザー自身が使用前の薬物原末にフェンタニルやキシラジンが含まれていないか

を確認するためのテストストリップ（FTS や XTS）の無料配布などが行われている³⁴⁻³⁶。しかし、これらはあくまでストリートドラッグそのものを対象とした予防的ツールであり、救急搬送された患者の尿や血液などの生体試料から正確な成分を特定する臨床診断の目的としたものではない。

Ⅲ. 臨床検査室からみたオピオイド危機

1. イムノアッセイ及び質量分析器による薬物検査

米国における乱用薬物検査として、多くの救急医療機関では、イムノアッセイによる尿中薬物スクリーニングパネルが初期検査に広く用いられている。しかしながら、一般的な尿中薬物スクリーニングパネルに含まれるオピエート・イムノアッセイはモルヒネやコデインといったアヘン系薬物には高い交差反応性を示す一方で、フェンタニルに対しては、その化学構造の著しい違いから交差反応性を示さない³⁷。フェンタニルおよびその代謝物に特異的に反応するイムノアッセイは、2017年に初めて米国の臨床検査室に登場し、筆者らの臨床検査室でも2022年より使用している。昨今のオピオイド危機を反映して、現在では米国の多くの臨床検査室で使用されている。

薬物検査においては、ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）や液体クロマトグラフィータンデム質量分析器（LC-MS/MS）などを用いてイムノアッセイによるスクリーニング陽性検体をさらに分析確認することが一般的である。LC-MS/MSの場合、事前に既知の標的化合物を定めた上で、それらを高感度に定量・確認（Confirmation testing）する標的型データ取得（Targeted data acquisition：LC-MS/MSのMRMモードなど）をする。一方、液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析（LC-TOF-MS）等の高解像度質量分析器を用いると、新規精神作用物質（NPS）やAdulterantsを網羅的に探索する非標的型データ取得（Untargeted data acquisition）が可能となり、それにより事前に対象分析物質を絞らないアンターゲテッドなプロファイリング検査、包括的尿中薬物スクリーニング（Comprehensive urine drug screening）も可能となる（表1）³⁸。さらに近年では、検査のターンアラウンドタイム（TAT）を短縮すべく煩雑な抽出操作などの前処理工程を省略し、ただ希釈した尿検体を直接LC-TOF-MSに注入するDilute and shoot法もあり、筆者の臨床検査室でも日々使用しているが、臨床毒性学ラボにおける迅速かつスループットの高い分析アプローチとして極めて高い有用性を発揮している³⁹。

表1 乱用薬物スクリーニングにおけるイムノアッセイと質量分析法の比較

比較項目	イムノアッセイ（Immunoassay）	質量分析法（Mass Spectrometry: GC-MS, LC-MS/MS, LC-qTOF-MS等）
分析原理	抗原抗体反応に基づく構造認識	クロマトグラフィーによる保持時間（Retention time）と、精密質量・フラグメンテーションパターンに基づく構造決定
対象薬物の範囲	特定の薬物クラス（オピエート等）や単一薬物（フェンタニル等）に限定	既知の数百～数千種類の薬物・代謝物、および未知の化合物
新規フェンタニル類縁体（Fentalogs）の検出	可能なものもあるが、フェンタニルと区別不可	マススペクトルライブラリの更新やケモインフォマティクスの推論により高精度に同定可能
有害添加物（Adulterants）の検出	生体試料（尿など）を対象としたFDA承認済みの迅速検査キットは原則存在しない※	キシラジン、メデトミジン等をフェンタニル類と同時に一斉分析・定量可能
FDA承認（FDA Clearance）	取得済み（米国の臨床検査室にて使用可能）	検査室開発検査（LDT）として運用されることが多く、FDA未承認（CLIA要件に基づく厳格なバリデーションが必要）
ターンアラウンドタイム（TAT）	迅速（数十分～数時間以内）	1、2営業日～1週間
オピオイド危機における主な役割	救急現場やポイント・オブ・ケア（POC）での初期スクリーニング	確定診断、複雑な中毒症例の解明、新規薬物トレンドの疫学監視（Surveillance）

※注：違法薬物そのものを対象としたハームリダクション用のテストストリップ（キシラジン等）は存在するが、これらは生体試料に対する臨床的妥当性が確立されておらず、診断用としては使用できない。

2. Fentanyl フェンタニル類縁体

違法フェンタニルの大きな特徴のひとつにフェンタニル類縁体 fentanyl analogs (fentanyl) の存在がある。これらの物質は非合法薬物製造ラボにおいて闇の化学者によって違法に密造され、違法フェンタニルに混入されている。アセチルフェンタニル、フラニルフェンタニル、そしてモルヒネの約1万倍の力価を持ち、本来は象など大型動物用麻酔薬であるカルフェンタニル (Carfentanyl) など、フェンタニルの基本骨格に微小な化学的修飾を加えたデザイナードラッグが次々と非合法市場に投入されている^{29, 40, 41)}。これらの fentanyl は、臨床検査室にとっては標準物質 (Analytical standards) すら事前に入手困難なケースもある。類縁体は、親化合物ときわめて近い構造を持ちながら、力価、代謝、保持時間、MS/MS スペクトルが異なり、フェンタニルをターゲットとした従来型イムノアッセイでは必ずしも検出されない。乱用薬物検査のターゲットとなりうる fentanyl の尿中排泄代謝物についても不明の点も多く、その代謝物については標準物質の入手はさらに困難である。

3. 有害添加物 Adulterants による問題

違法薬物の密売市場において、利益率の向上や作用の修飾を目的として意図的に添加される混入物質は、総称してカッティング・エージェント (Cutting agents) と呼ばれ、これらはさらに、薬理作用を持たない単なる増量目的の希釈剤 (Diluents) と、主薬の作用を模倣・増強・延長させる目的で添加される、それ自体が薬理活性を持った有害添加物 (Adulterants) の2つに厳密に分類される⁴²⁾。これまでに、ショ糖、アセトアミノフェン、カフェイン、ジフェンヒドラミン、キニン、ヒドロキシジン、プロカイン、リドカインなど多岐に渡る物質が、違法薬物に添加される Cutting agents として知られてきた⁴²⁾。現在の違法薬物供給では、キシラジン (Xylazine)、メデトミジン (Medetomidine) といった新規 Adulterants がフェンタニル過量摂取症例の臨床像をより複雑なものにしている。こういった非オピオイド性鎮静薬が混入されたフェンタニルを過量摂取すると、ナロキソンに反応しに

くい鎮静、遷延する意識障害、奇異な離脱症状、創傷、循環抑制などが前景に立つ。

4. キシラジン Xylazine

キシラジンは、本来獣医領域の鎮静薬でありヒト使用は承認されていないが、ストリートでは Tranq (トランク) の異名で知られ⁴³⁾、近年米国の違法フェンタニルに広く混入している。キシラジンは $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であり、重篤な徐脈、低血圧、中枢神経抑制を引き起こすのみならず、注射部位から遠く離れた体表面に広範かつ壊死性の特異的な皮膚潰瘍を形成するという恐ろしい合併症をもたらす⁴⁴⁾。CDC は、2019年1月から2022年6月に21の州および特別区 (管轄区域) において、キシラジン検出を伴う違法フェンタニル関連死亡が276%増加したと報告した⁴⁵⁾。DEA も、2023年にDEAが押収したフェンタニル粉末の30%にキシラジンが含まれていたと発表した⁴⁶⁾。キシラジンの急速な蔓延とそれがもたらす被害の深刻さを受け、バイデン政権下のホワイトハウス国家薬物統制政策局 (Office of National Drug Control Policy, ONDCP) は2023年4月、キシラジンが混入された違法フェンタニルを米国史上初めてとなる新たな薬物脅威 (Emerging Drug Threat) に正式に指定した^{44, 47)}。この指定も、同物質がもはや一部の地域や特定のユーザー層にとどまらず、国家的な公衆衛生および安全保障の枠組みにおいて最優先で対処すべき重大な危機へと発展したことを如実に示す一例である。

筆者は、自身の所属するピッツバーグ大学医療センターにおいて2010年以降の包括的尿中薬物スクリーニングにおける351例のキシラジン陽性症例を解析したが、このレトロスペクティブ研究によると、尿中キシラジン陽性例は2016年頃から散見され始め、2019年から2021年にかけてキシラジン陽性症例数の急激な上昇を示していた⁴⁸⁾。また、臨床情報との相関解析により、尿中キシラジン濃度は、昏睡や心停止後状態とは直接相関しない一方で、皮膚の重篤な創傷や感染症とは統計的に有意に関連していることが明らかとなり、臨床病理と分析化学を融合させた重要なエビデンスを提示した⁴⁸⁾。

キシラジンは、オピオイドではないためナロキソンで直接は拮抗されない。大学病院では、救急・中毒・創傷管理・感染症対応と検査部が連動し、単なる薬物陽性ではなく、混入物を含めた病態理解を行う必要があり、著者もピッツバーグ大学医療センターにおける各診療科横断キシラジンワークグループの一員として、キシラジン陽性症例のマネジメントプロトコル作成に従事した⁴⁹⁾。

5. メデトミジン Medetomidine

キシラジンの蔓延に対して医療現場が対応を急ぐ中、さらに警戒すべき新たな Adulterant としてメデトミジン (Medetomidine) が、2023 年末頃から急速に拡大し始めている^{50, 51)}。メデトミジンもキシラジンと同系統の $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬 (獣医用麻酔薬) であるが、 $\alpha 2$ 受容体に対する選択性および力価がキシラジンよりもはるかに高く⁵²⁾、より重篤な遷延性オピオイド離脱症状に加えて、強力な中枢神経抑制および循環器系抑制 (重篤な徐脈や低血圧) を引き起こすことが報告されている^{53, 54)}。救急受診した推定オピオイド過量患者の血液から medetomidine を検出した報告に続き⁵⁵⁾、2024 年シカゴの集積症例⁵⁶⁾、フィラデルフィアにおける離脱症候群の集積症例⁵⁷⁾、そして筆者らの施設からも、ピッツバーグにおける重症離脱症候群の集積症例について 2025 年に報告を行った⁵⁸⁾。

IV. オピオイド危機における臨床検査室の役割

これまで述べてきたように、米国のオピオイド危機は刻一刻と変貌を遂げており、闇の化学者たちが合成する未知の fentanyl や、キシラジン、メデトミジンといった危険な adulterants の流入は、留まるところを知らない。この絶え間ない脅威に対し、大学病院の臨床検査室は、単なる後方支援部門ではなく、公衆衛生と臨床現場の最前線を繋ぐ「防御の要」としての極めて重要な役割を担っている。

従来型のイムノアッセイによる尿中薬物スクリーニングパネルが、新規 adulterants に対して無力化している現状において、筆者らは、LC-qTOF-MS をフル活用した包括的薬物スクリーニングを展

開している。しかし、次々と市場に投入される未知のデザイナードラッグに対しては、標準物質 (Analytical standards) の入手はおろか、既存のマススペクトルライブラリへの登録すら間に合わないのが実情である。そこで筆者らは、単なる分析化学の枠を超え、薬理学や最新のケモインフォマティクス (化学情報学) 的アプローチを統合している。未知の化合物の基本骨格からその主要代謝産物をインシリコ (in silico) で推定し、さらに分析対象となり得る特異的なフラグメントイオンを精密質量から演繹的に推測 (Predictive fragmentation) することで、新種の乱用薬物に対しても迅速に対応している。2025 年に CDC の MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report、米国 CDC (疾病対策センター) が発行する公衆衛生の週報) に発表された 3 本のメデトミジンのレポート^{56~58)} の内、大学病院検査室レベルでメデトミジンをレポートしていたのは筆者のところのみであった。

筆者らの臨床検査室でメデトミジンの検出に至った経緯についてだが、2024 年秋ごろよりわれわれの医療毒性学のチームが続けざまに遷延性オピオイド退薬症候を来すオピオイド過量摂取症例を経験し、その原因究明を彼らと共に開始したのが始まりであった。彼らのリクエストを受けてメデトミジンの情報を LC-qTOF-MS を用いた包括的薬物スクリーニングに入力したものの、メデトミジンそのものはこれらの症例でもほとんどヒットしなかった。その後、メデトミジン代謝物の情報についてケモインフォマティクスなどを駆使して可能な限り入手あるいは推測し、これまでの LC-qTOF-MS による包括的薬物スクリーニングのデータを洗い直すと、メデトミジン代謝物らしきものが多数ヒットした。その時点ではまだメデトミジン代謝物の標準物質も購入不可能であり、確信は持てなかったが、さらに解析を進めた結果、確信に至り、そのまま MMWR 投稿に至った⁵⁸⁾。

ちなみに米国では、全ての病理臨床検査及び病理臨床検査室は臨床検査室改善法 88 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 or CLIA'88) による規制を受けているが、今回の包括的薬物スクリーニングについては、CLIA'88 の高複雑性検査の基準に従った検査室開発検査 (LDT: Laboratory developed tests) の一つとして実施され

ている。米国において、LDT はあくまでも医療サービスの一つと捉えられており、臨床検査室の柔軟かつ迅速な対応を可能にしている⁵⁹⁾。



おわりに

今回「米国大学病院臨床検査部から見たオピオイド危機」について、米国におけるオピオイド危機の現状とその歴史的背景、米国政府の対応、そしてそれらの臨床検査を通じた筆者の経験をまとめてお伝えした。

米国におけるオピオイド危機は、年間 10 万人の命が失われるという未曾有の事態である。それに対して米国政府がハームリダクションの名のもとに、薬物乱用の場をより安全なものにすることで、とにかく目の前の死を防ごうとしているわけだが、これは同時に長年の麻薬政策の破綻を象徴しているとも言えなくもない。こうした米国における薬物乱用の状況は、日本におけるそれとはあまりにもかけ離れすぎているため、驚かれた方もおられるかもしれない。また、臨床検査における LDT の考え方、そしてその取り扱いが異なる日本において、筆者の経験は、そのまま適用することは困難である。しかしながら、米国社会が直面する闇と、その最前線で対峙する大学病院臨床検査室の実態を示す一例として、本稿がわが国の臨床現場および関連行政への有益な参考資料となることを期待する。

利益相反

筆者は、Siemens Healthineers から講演料等を受領している。

文 献

- 1) Volkow, N. D., Koob, G. F. & McLellan, A. T. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med.* 2016; 374: 363-371.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1511480>
- 2) Volkow, N. D., Michaelides, M. & Baler, R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev.* 2019; 99: 2115-2140.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- 3) Volkow, N. D. & Morales, M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015; 162: 712-725.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. *Understanding the Opioid Overdose Epidemic*, 2025;
<https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html> (引用日 2026 年 5 月 1 日)
- 5) National Center for Health Statistics. *U.S. Overdose Deaths Decrease Almost 27% in 2024*;
<https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/releases/20250514.html>. (引用日 2026 年 5 月 1 日)
- 6) Garnett, M. F. & Minino, A. M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2003-2023. *NCHS Data Brief.* 2024; 1.
<https://doi.org/10.15620/cdc/170565>
- 7) Spencer, M. R., Minino, A. M. & Warner, M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2001-2021. *NCHS Data Brief.* 2022; 1-8.
- 8) Florence, C., Luo, F. & Rice, K. The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States, 2017. *Drug Alcohol Depend.* 2021; 218: 108350.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108350>
- 9) Murphy, S. M. The cost of opioid use disorder and the value of aversion. *Drug Alcohol Depend.* 2020; 217: 108382.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108382>
- 10) Trump, D. J. *Remarks by President Trump on Combatting Drug Demand and the Opioid Crisis*, 2017.
<https://trumpwhitehouse.archives.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-combatting-drug-demand-opioid-crisis/> (引用日 2026 年 5 月 1 日)
- 11) U.S. Department of Homeland Security. *Weapons of Mass Destruction*, 2022.
<https://www.dhs.gov/topics/weapons-mass-destruction> (引用日 2026 年 5 月 1 日)
- 12) Van Zee, A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health* 2009; 99: 221-227.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.131714>
- 13) Porter, J. & Jick, H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980; 302: 123.
<https://doi.org/10.1056/nejm19801103020221>
- 14) Perry, S. & Heidrich, G. Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. *Pain* 1982; 13: 267-280.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(82\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(82)90016-1)
- 15) Jones, M. R. *et al.* A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther* 2018; 7: 13-21.
<https://doi.org/10.1007/s40122-018-0097-6>
- 16) U.S. Food and Drug Administration. *Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Substance Use and Overdose Prevention*, 2025;
<https://www.fda.gov/drugs/food-and-drug-administration-overdose-prevention-framework/timeline-selected-fda-activities-and-significant-events-addressing-substance-use-and-overdose>. (引用日 2026 年 5 月 1 日)

- 17) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC grand rounds: prescription drug overdoses - a U.S. epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; **61**: 10-13.
- 18) Cicero, T. J. & Ellis, M. S. Abuse-Deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States: Lessons Learned From OxyContin. *JAMA Psychiatry* 2015; **72**: 424-430.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3043>
- 19) Compton, W. M., Jones, C. M. & Baldwin, G. T. Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. *N Engl J Med* 2016; **374**: 154-163.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1508490>
- 20) Holmgren, A. J., Botelho, A. & Brandt, A. M. A History of Prescription Drug Monitoring Programs in the United States: Political Appeal and Public Health Efficacy. *Am J Public Health* 2020; **110**: 1191-1197.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305696>
- 21) Watson, C. J. *et al.* Impact of a Mandatory Prescription Drug Monitoring Program Check on Emergency Department Opioid Prescribing Rates. *J Med Toxicol* 2021; **17**: 265-270. <https://doi.org/10.1007/s13181-021-00837-4>
- 22) Wen, H., Hockenberry, J. M., Jeng, P. J. & Bao, Y. Prescription Drug Monitoring Program Mandates: Impact On Opioid Prescribing And Related Hospital Use. *Health Aff (Millwood)* 2019; **38**: 1550-1556.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2019.00103>
- 23) Finley, E. P. *et al.* Evaluating the impact of prescription drug monitoring program implementation: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2017; **17**: 420.
<https://doi.org/10.1186/s12913-017-2354-5>
- 24) Puac-Polanco, V. *et al.* Prescription Drug Monitoring Programs and Prescription Opioid-Related Outcomes in the United States. *Epidemiol Rev* 2020; **42**: 134-153.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxaa002>
- 25) 山口重樹、北島敏光 & TAYLOR, D. R. オピオイドによる疼痛治療と依存-基礎と臨床-オピオイドの乱用と依存の予防と治療. *ペインクリニック (Pain Clinic)* 2010; **31**: 1459-1475.
- 26) Saloner, B. & Karthikeyan, S. Changes in Substance Abuse Treatment Use Among Individuals With Opioid Use Disorders in the United States, 2004-2013. *JAMA* 2015; **314**: 1515-1517.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.10345>
- 27) Volkow, N. D., Frieden, T. R., Hyde, P. S. & Cha, S. S. Medication-assisted therapies-tackling the opioid-overdose epidemic. *N Engl J Med* 2014; **370**: 2063-2066.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp1402780>
- 28) Ciccarone, D. The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. *Int J Drug Policy* 2019; **71**: 183-188.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.01.010>
- 29) Armenian, P., Vo, K. T., Barr-Walker, J. & Lynch, K. L. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* 2018; **134**: 121-132.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.016>
- 30) U.S. Drug Enforcement Administration. 2024; 2024 National Drug Threat Assessment.
- 31) Centers for Disease Control and Prevention. *Fentanyl*, 2025.
<https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/fentanyl.html>(引用日2026年5月1日)
- 32) U.S. Drug Enforcement Administration. *Facts about Fentanyl*,
<https://www.dea.gov/resources/facts-about-fentanyl>
(引用日2026年5月1日)
- 33) Ellis, J. D., Dunn, K. E. & Huhn, A. S. Harm Reduction for Opioid Use Disorder: Strategies and Outcome Metrics. *Am J Psychiatry* 2024; **181**: 372-380.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230918>
- 34) Green, T. C. *et al.* An assessment of the limits of detection, sensitivity and specificity of three devices for public health-based drug checking of fentanyl in street-acquired samples. *Int J Drug Policy* 2020; **77**: 102661.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102661>
- 35) Peiper, N. C. *et al.* Fentanyl test strips as an opioid overdose prevention strategy: Findings from a syringe services program in the Southeastern United States. *Int J Drug Policy* 2019; **63**: 122-128.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.08.007>
- 36) Reed, M. K. *et al.* Perspectives of people in Philadelphia who use fentanyl/heroin adulterated with the animal tranquilizer xylazine; Making a case for xylazine test strips. *Drug Alcohol Depend Rep* 2022; **4**: 100074.
<https://doi.org/10.1016/j.dadr.2022.100074>
- 37) 玉眞健一. アメリカにおける乱用薬物検査の実情. *臨床病理* 2019; **67**: 168-171.
- 38) Tamama, K. Advances in drugs of abuse testing. *Clin Chim Acta* 2021; **514**: 40-47.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.12.010>
- 39) Tamama, K. Dilute and shoot approach for toxicology testing. *Front Chem* 2023; **11**: 1278313.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1278313>
- 40) Liu, L. *et al.* Newly Emerging Drugs of Abuse and Their Detection Methods: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol* 2018; **149**: 105-116.
<https://doi.org/10.1093/ajcp/axq138>
- 41) Tamama, K. & Lynch, M. J. Newly Emerging Drugs of Abuse. *Handb Exp Pharmacol.* 2020; **258**: 463-502.
https://doi.org/10.1007/164_2019_260
- 42) Broséus, J., Gentile, N. & Esseiva, P. The cutting of cocaine and heroin: A critical review. *Forensic Sci Int.* 2016; **262**: 73-83.
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.02.033>
- 43) Friedman, J. *et al.* Xylazine spreads across the US: A growing component of the increasingly synthetic and polysubstance overdose crisis. *Drug Alcohol Depend.* 2022; **233**: 109380.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109380>
- 44) Gupta, R., Holtgrave, D. R. & Ashburn, M. A. Xylazine -

- Medical and Public Health Imperatives. *N Engl J Med*. 2023; **388**: 2209-2212.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp2303120>
- 45) Kariisa, M., O'Donnell, J., Kumar, S., Mattson, C. L. & Goldberger, B. A. Illicitly Manufactured Fentanyl-Involved Overdose Deaths with Detected Xylazine - United States, January 2019-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023; **72**: 721-727.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7226a4>
- 46) Milgram, A. *Statement from DEA Administrator Anne Milgram on the Increase in DEA Fentanyl Seizures Containing Xylazine*, 2024.
- 47) The White House. *Biden-Harris Administration Designates Fentanyl Combined with Xylazine as an Emerging Threat to the United States*, 2023.
- 48) Leal Lopez, A. & Tamama, K. Xylazine detection in urine of fentanyl-positive patients from a single academic center. *Clin Toxicol (Phila)*. 2025; **63**: 706-716.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2025.2529016>
- 49) Shang, M. *et al.* Building Multidisciplinary Consensus on Inpatient Xylazine Management through Clinical Protocols. *Subst Use Addctn J*. 2025; **46**: 806-816.
<https://doi.org/10.1177/29767342251329681>
- 50) Palamar, J. J. & Krotulski, A. J. Medetomidine Infiltrates the US Illicit Opioid Market. *JAMA*. 2024; **332**: 1425-1426.
<https://doi.org/10.1001/jama.2024.15992>
- 51) Perrone, J. *et al.* National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network Meeting Report: Managing Patients Exposed to Xylazine-Adulterated Opioids in Emergency, Hospital and Addiction Care Settings. *Ann Emerg Med*. 2024; **84**: 20-28.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2024.01.041>
- 52) Virtanen, R., Savola, J. M., Saano, V. & Nyman, L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1988; **150**: 9-14.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90744-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90744-3)
- 53) Krotulski, A. J. *et al.* Medetomidine Rapidly Proliferating Across USA - Implicated in Recreational Opioid Drug Supply & Causing Overdose Outbreaks. Center for Forensic Science Research and Education, United States, 2024.
- 54) Sinclair, M. D. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*. 2003; **44**: 885-897.
- 55) Schwarz, E. S. *et al.* Notes from the Field: Detection of Medetomidine Among Patients Evaluated in Emergency Departments for Suspected Opioid Overdoses - Missouri, Colorado, and Pennsylvania, September 2020-December 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024; **73**: 672-674.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7330a3>
- 56) Nham, A. *et al.* Overdoses Involving Medetomidine Mixed with Opioids - Chicago, Illinois, May 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2025; **74**: 258-265. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7415a1>
- 57) Huo, S. *et al.* Notes from the Field: Suspected Medetomidine Withdrawal Syndrome Among Fentanyl-Exposed Patients - Philadelphia, Pennsylvania, September 2024-January 2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2025; **74**: 266-268.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7415a2>
- 58) Ostrowski, S. J., Tamama, K., Trautman, W. J., Stratton, D. L. & Lynch, M. J. Notes from the Field: Severe Medetomidine Withdrawal Syndrome in Patients Using Illegally Manufactured Opioids - Pittsburgh, Pennsylvania, October 2024-March 2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2025; **74**: 269-271.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7415a3>
- 59) 玉眞健一. FDA ルールによるLDT 規制の衝撃と米国病理臨床検査室における大混乱. *Medical Technology*. 2025; **53**: 952-956.

わだい

米国大学病院臨床検査部から見たオピオイド危機

玉眞健一

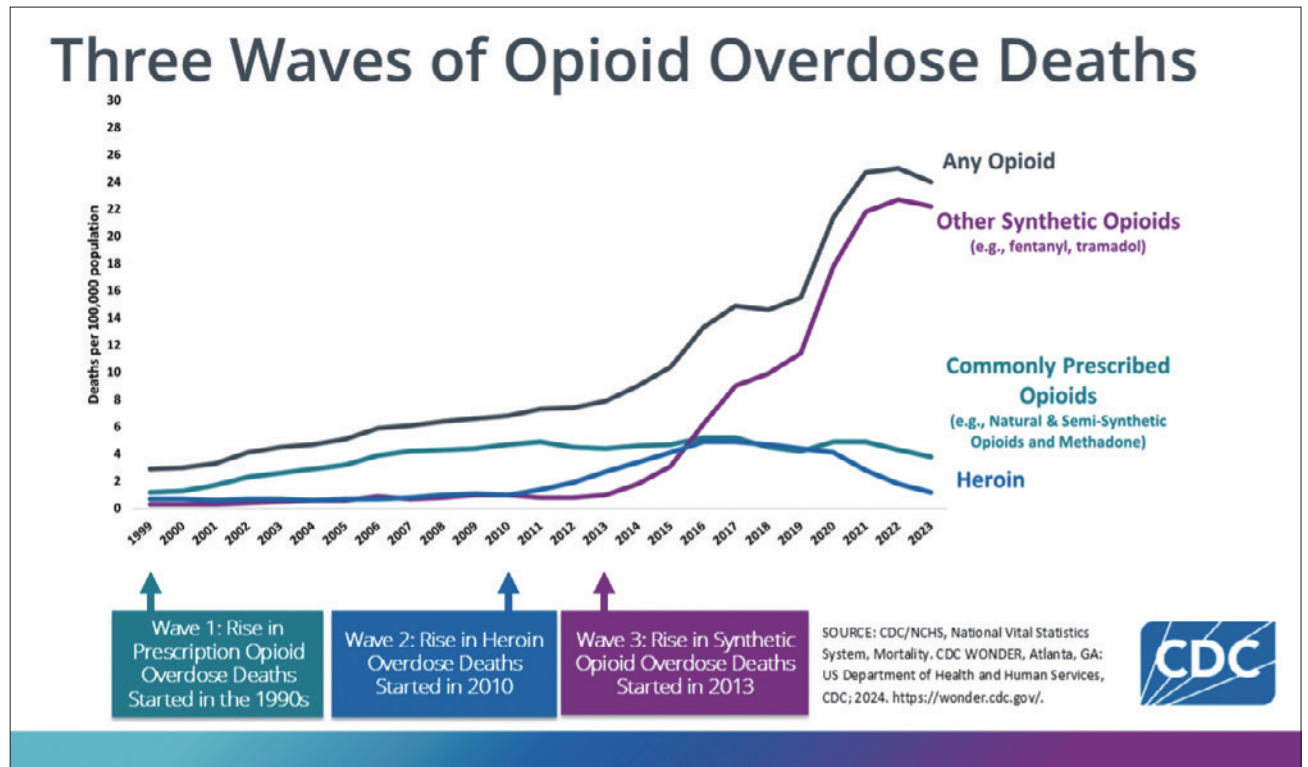


図1 米国におけるオピオイド過量摂取死の年次推移と3つの波 (Waves)

1999年から2023年(暫定値)までの米国における人口10万人あたりのオピオイド過量摂取による死亡率の推移。主因となる薬物の変遷に伴い、危機は3つの波(Waves)を経て構造的に深刻化してきたことが示されている。

出典: CDC, Overdose Prevention, Understanding the Opioid Overdose Epidemic
<https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html>

文献4) より転載