

第2回 笠井医院 勉強会 2019.9.11
西東京市薬剤師会

オピオイドの使い方

医療法人社団 花楓会 笠井医院
笠井博人

はじめに

- この勉強会は、『笠井医院勉強会』の一環として西東京市薬剤師会さんとコラボレーションして行うものです。
- 『笠井医院勉強会』は在宅療養に関し日ごろ気になっていることを確認し、明日からの業務に役立てることを目的にしています。
- EBMをはずれて当院の臨床経験に基づくあるいは笠井の嗜好に基づく発言があることをご了承ください。
- 開示すべきCOIは一切ありません。

本邦で使用可能なオピオイド

- コデイン
- ترامadol
- モルヒネ
- オキシコドン
- ヒドロモルフォン
- フェンタニル
- タペンタドル
- メサドン

ちょっとだけ単純化した薬理作用

- μ 受容体活性化作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用
- オピオイドの鎮痛機序は μ 受容体活性化による。
- 侵害受容性疼痛に対するオピオイド効果。
- 神経障害性疼痛に対する鎮痛機序の主体がノルアドレナリン再取り込み阻害作用である。

コデイン：特徴

- 古くからある薬。アヘンから抽出された。
- プロドラッグである。
- 代謝されて約10%がモルヒネになる。
- 鎮痛効果は小さい。モルヒネの1/6。
- 弱オピオイドと認定されている。
- 鎮痛剤というよりは咳止め、下痢止めとして使用。
- 天井効果あり。

コデイン：使いどころ

- WHOのステップラダーの第2段階の使用を想定されているが、そのような使い方はほとんどしない。
- 非癌性疾患に使用することがある。
- 咳止めとして使うことが多い。
- 呼吸困難に対しても効果的な場合がある。
 - 慢性心不全、慢性呼吸不全など
 - 鎮咳効果、少量のモルヒネ効果

トラマドール：特徴

- プロドラッグである。代謝されて効果を発揮。
- 弱オピオイドに位置付けられている。
- 弱い μ 受容体刺激作用とNA再取り込み阻害作用を併せ持つ。
- 非麻薬扱い。
- 効果に個人差がある。
- 徐放剤はあるがレスキュー製剤がない。
- アセトアミノフェンとの合剤あり、非癌性疼痛に適応。

トラマドール：使いどころ

- 弱い癌性疼痛に対してNSAIDの次に使用。
（WHOのステップラダーの第2段階）
- 麻薬製剤が使いづらい状況下で使用。
- 非癌性疼痛に対して使用。（トラムセット[®]の場合）
- 神経障害性疼痛の要素がある場合に使用。
- 抗うつ効果にも少し期待する場合あり。

モルヒネ：特徴

- 強オピオイドの基準的な薬品。
- アヘンから抽出。
- エビデンスが豊富。
- 剤型が豊富。
- 日本では最小規格が10mgであり、弱い痛みには使いづらい。
 - レスキュー製剤（オプソ®）の最小規格は5mg。
- 腎機能障害時は避けた方がよい。
 - 活性代謝物の蓄積。
- 呼吸困難に対する効果も確認されている。

モルヒネ：使いどころ

- 中等度から高度の癌性疼痛に対して使用。
- レスキュー製剤のアドヒアランスによる。
- 内服困難時の坐剤（アンペック®）として使用。
- タイトレーション時に注射薬を使用（入院中）。
- 終末期の持続皮下注射として使用。
- 呼吸困難に対する使用。（非癌性疾患含む）
- オプソ®の2.5mg製剤がほしいところ。

オキシコドン：特徴

- 強オピオイドの主役。
- 半合成麻薬。
- 鎮痛効果が強い。モルヒネの1.5倍。
- 規格が豊富。
- 最小規格は弱オピオイドという扱いも可能。
 - オキシコンチン[®]5mg、オキノーム散2.5mg[®]
- 腎機能障害時にも使いやすい。
 - 代謝産物に活性がない。
- 呼吸困難にも有効と思われる。

オキシコドン：使いどころ

- 癌性疼痛全般。
- 終末期に持続皮下注として使用（腎障害時）。
- 呼吸困難に対する使用。

ヒドロモルフォン：特徴

- 1920年代に作られた合成麻薬。
- 鎮痛効果が非常に強い。モルヒネの5倍。
- 腎機能障害時の安全性はオキシコドンよりさらに高い。
 - 透析中も使用可。
- 徐放製剤は1日1回服用。
- レスキュー製剤の剤型は錠剤。
- 溶解性が高く、高濃度の注射薬がある。
 - 高用量の持続皮下注射も可能。
 - ナルベイン® 20mg/2ml

ヒドロモルフォン：使いどころ

- 中等度から高度の癌性疼痛に対して使用。
- 薬剤自己管理困難例。
- 腎機能障害時。
- レスキュー薬のアドヒアランスによる。
- 高用量が必要な場合の終末期の持続皮下注として使用。
- 呼吸困難時にも使えそう。
- モルヒネ、オキシコドンで副作用が強いとき？

フェンタニル：特徴

- 合成麻薬。
- 注射薬として麻酔科領域で使用されていた。
- 徐放製剤の剤型は貼付剤である。
- レスキュー薬はrapid-onset opioid(ROO)と呼ばれる。
 - 癌性突出痛に適応。
 - 口腔粘膜吸収製剤（舌下錠、バツカル錠）
- 消化器系副作用が少ない。
- 呼吸抑制は多い。呼吸困難に対する効果は認められていない。
- 効果安定化に時間がかかる。

フェンタニル：使いどころ

- 内服困難時。
 - 癌性腹膜炎など。
 - 強オピオイドスイッチではなく導入で使用することもある。
 - フェントステープ® 0.5mg
- 高齢者、認知症、コンプライアンス不良例。
- ROOとしての効果を期待する場合。
 - 安静にしていれば痛くないが、トイレや食事に起き上がった時に痛む。
 - 食事に起きる前に服用する。
- 腎機能障害時。

タペンタドール：特徴

- 2000年以降に承認された新しいオピオイド。
- μ 受容体刺激作用とNA再取り込み阻害作用を併せ持つ。
- μ 受容体刺激作用による鎮痛効果はオキシコドンと同等。
- 神経障害性疼痛に対する効果も期待できる。
- 日本では400mgまでという上限設定あり。（適宜増減は可）
- レスキュー製剤がない。
- 錠剤が大きい。粉碎、簡易懸濁不可。
- 便秘の副作用が少ない。
- 腎機能障害時にも使用可能。

タペンタドール：使いどころ

- 強オピオイド導入薬としても使用可能。
- 経口摂取可能だが便秘が心配な場合。
- 神経障害性疼痛の要素が大きいと思われる場合。
- オキシコドンなどで副作用が強いとき。
- 効果不良時にどうするか？
 - 他剤にスイッチ？ 増量？

メサドン：特徴

- 1930年代に開発された合成麻薬。本邦では2013年に発売。
- 「第4段階」のオピオイド。
- 他のオピオイドが無効な場合に使用する。
- 他のオピオイドとは不完全な交叉耐性があり、一般的な換算比がない。
- 半減期が非常に長い。
- 呼吸抑制、不整脈（QT延長）の副作用あり。
- 鎮痛補助薬的効果（NMDA拮抗作用）あり。
- 処方にはe-learning受講必要。

メサドン：使いどころ

- *現時点で使用経験ありません。
- 強い癌性疼痛に対して使用。
- 病院で導入してから在宅に移行した場合。
- 鎮痛補助薬として他のオピオイドと併用？

鎮痛補助薬

- オピオイドに併用することで鎮痛効果を高める。
- μ 受容体刺激作用以外の機序による鎮痛。
- 「癌性疼痛」のしばりがないため、非癌性慢性疼痛にしばしば使用される。
- 神経障害性疼痛に使われることが多い。
- 効果は個人差が大きい。エビデンスは乏しい。
- 実は結構副作用はある。

代表的な鎮痛補助薬

- プレガバリン
 - 神経障害性疼痛治療薬。神経伝達物質放出抑制。
- デュロキセチン
 - SNRIに分類される抗うつ薬。ノルアドレナリン再取り込み阻害。
- リドカイン、メキシレチン
 - 抗不整脈薬。細胞膜安定化作用。
- ケタミン
 - 麻薬扱い。NMDA受容体拮抗薬。持続皮下注。
- ステロイド剤

オピオイドの使い分け：評価項目

1. 痛みの性状
2. 今後の予測
3. 基礎疾患と併用薬
4. 剤型
5. コンプライアンスとアドヒアランス
6. 副作用に対する対応
7. 痛み以外の対処すべき症状

1. 痛みの性状

- なぜ痛いのか？
- 侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛
 - 通常は混合性であることが多い
- 癌性疼痛なのか？
- どの程度の痛みか？
 - NRS、Faces Pain Scale
- どのようなときに痛むのか？
 - 体動時痛、安静時痛、食後痛

2. 今後の予測

- 癌腫の進行、進展による痛みの変化。
- 身体機能の低下による痛みの変化。
- 意識状態の変化。
- 予後の予測。
- 本人の希望。ゴールの設定。
 - 外出したい。入浴したい。座って食事をしたい。
 - ゆっくり眠りたい。

3. 基礎疾患と併用薬

- 嚥下機能
- 消化管機能
- 腎機能障害の有無
 - 代謝産物の蓄積
- 代謝機能
 - チトクロームとグルクロン酸抱合

チトクローム	グルクロン酸抱合
トラマドール オキシコドン フェンタニル メサドン	モルヒネ ヒドロモルフォン タペンタドール

4. 剤型

- 入手しやすさ
- 最小規格
- レスキュー薬の剤型と規格
- 貼付剤と坐剤
- 注射薬の有無
- (コストとジェネリック製剤)

5. コンプライアンスとアドヒアランス

- 認知機能はどうか。
- 定時に服用可能か。
- レスキューは適切に使用可能か。
- タイトレーションはどのように行うか。
- 保管状態はどうか。
- 他者の介入はどの程度可能か。
 - 家族、ヘルパー、訪看ナースによる服用支援。

6. 副作用に対する対応：嘔気嘔吐

- 投与開始後～1週間程度に発生
- 耐性化あり
- 発生頻度は30%程度
- 発生するとその後拒薬に発展することあり
- 制吐剤で対応する
 - 頓用服用が望ましい
 - トラベルミン®、ノバミン®
 - 制吐剤による副作用に注意必要
- 他の原因による嘔気嘔吐もある
 - 腹膜播種、脳腫瘍、高カルシウム血症
 - 三半規管機能障害、心因性

6. 副作用に対する対応：便秘

- 必発、耐性化なし
- 元々便秘症の人も多い
- 癌の進行による場合もある
 - 癌性腹膜炎、食欲不振、水分摂取不足、臥床時間が長い
- 対処法：
 - 下剤服用：酸化マグネシウム、センノサイド、ピコスルファート
 - ナルデメジン（スインプロイク®）
 - 末梢性オピオイド受容体拮抗薬
 - 浣腸、摘便
 - オピオイドスイッチ

6. 副作用に対する対応：眠気

- 必発
- 効果とも言える
- 呼吸抑制とともにオピオイド適正量の評価基準
- 痛みと眠気はトレードオフであることが多い
- 対処：
 - オピオイド投与量減量
 - 他の薬剤による影響を検証
 - オピオイドスイッチ
 - ゴールの再設定

6. 副作用に対する対応：呼吸抑制

- オピオイド過剰のサイン
- 生命維持にかかわる可能性
- 対処：
 - 緊急を要する場合はナロキソン（オピオイド拮抗薬）を投与
 - オピオイド減量
 - オピオイドスイッチ
 - 経過観察

6. 副作用に対する対応：せん妄

- 興奮性のせん妄は対処が難しい。
- 原因特定も困難。
- 薬剤性であれば中止後1週間程度で軽快する。
- さまざまな薬剤がせん妄を起こしうる。
 - ベンゾジアゼピン系薬、抗コリン薬、ステロイド剤など
- 終末期せん妄もある。
- 対処：
 - オピオイド減量
 - オピオイドスイッチ
 - 抗精神病薬投与
 - 鎮静療法導入

7. 痛み以外の対処すべき症状

- 呼吸困難
- 倦怠感、身の置き所のなさ
- 食思不振
- 嘔気、嘔吐
- 食欲不振
- 眠気と不眠
- せん妄と抑うつ
- かゆみ

投与中のモニタリング

- 疼痛の軽減
 - NRSの変化、ADLの改善
 - タイトレーション：レスキュー使用分を上乗せ、50%アップ
- 副作用の出現と対処
 - 便秘、嘔気、眠気、せん妄、かゆみなど
- コンプライアンス
 - 正確な服薬、適切なレスキュー使用、保管状況
- ゴールの再設定
- ケミカルコーピング
- スイッチの必要性

ケミカルコーピング その1

- コーピングとは
 - ストレスを評価し、対処しようとする事
- ケミカルコーピングとは
 - 終末期のがん患者にみられる薬剤使用による不適切なストレスへの対処
- トータルペインに対する対応
 - オピオイドは身体的苦痛に対する治療薬である。
 - スピリチュアルペインに対する治療薬ではない。
- 偽依存との鑑別
- 対処

ケミカルコーピング その2

- コーピングとは
- ケミカルコーピングとは
- トータルペインに対する対応
- 偽依存との鑑別
 - 偽依存とは：レスキュー使用量が有意に増加した状態
 - 徐放製剤増量でレスキュー使用量が減るか？
 - レスキュー1回量増量で使用回数が減るか？
- 対処
 - 叱責は解決にならない。
 - スピリチュアルペインに対し、傾聴し共感し支える。

まとめ

- 使用可能なオピオイドの性質を知ることが重要である。
- 痛みは主観的なものであり、正確に客観的に評価することは不可能である。
- 適正なオピオイドの使用には試行錯誤は必然である。
- 在宅では薬剤の調達、保管、定時服用など薬理作用以前の問題も大きい。
- 薬剤効果、副作用のみならず様々な状況のモニタリングが必要である。

(付録) オピオイド力価換算表

MSコンチン	—	(30mg)	60mg
アンペック坐剤	—	(20mg)	40mg
オキシコンチン	10mg	20mg	40mg
フェントステープ	0.5mg	1mg	2mg
ナルサス	2mg	6mg	12mg
タペンタ	50mg	100mg	200mg
トラマール	150mg	300mg	—
モルヒネ注		15mg	30mg
オキファスト注		15mg	30mg
フェンタニル注		0.3mg	0.6mg
ナルベイン注		1.2mg	2.4mg

ご清聴ありがとうございました。

