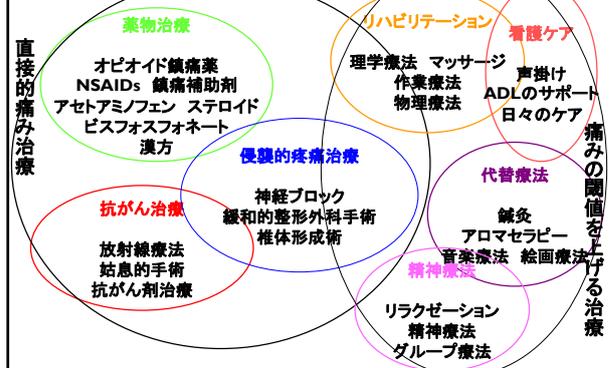


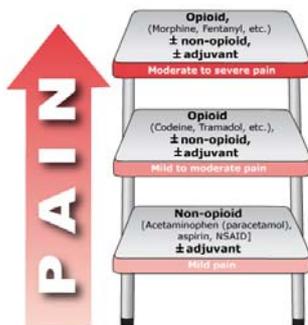
## 緩和医療で用いる薬剤の注意点

鍛治園 誠

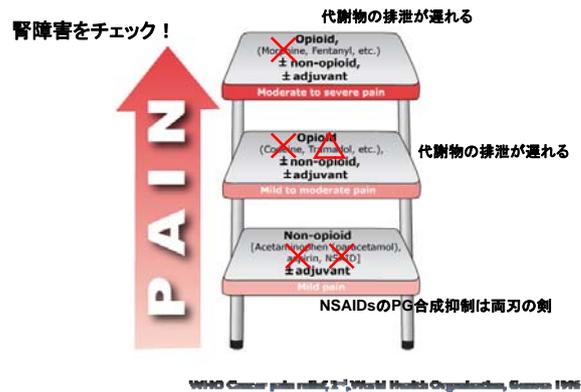
## 痛みの治療の種類



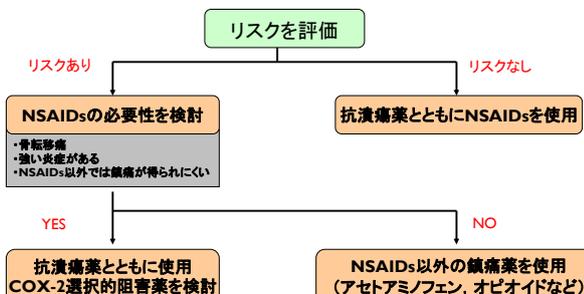
## World Health Organization (WHO) analgesic ladder



## 疼痛治療では……



## NSAIDsを使用する前には消化性潰瘍のリスクを考えて



NSAIDsを使用すると消化管出血のリスクは約4倍  
ピロリ菌感染のある患者にNSAIDsを投与する場合には約10倍

## NSAIDs内服に伴う消化性潰瘍発症のリスク因子

確実なリスク因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>高齢(年齢とともに増加)</li> <li>潰瘍の既往</li> <li>糖質ステロイドの併用</li> <li>高用量あるいは複数のNSAIDs内服</li> <li>抗凝固療法の併用</li> <li>全身疾患の合併</li> </ul>
可能性のあるリスク因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>ピロリ菌感染</li> <li>喫煙</li> <li>アルコール摂取</li> </ul>

Wolfe MM et al : N Engl J Med 340 : 1888-1899, 1999

「胃は丈夫な方ですか？」

### アセトアミノフェンを活用する

**利点① 眠気がない**

- 車の運転をする患者、眠気の不快な患者、精神症状のリスクのある患者（高齢者や脳転移など）、体動時の痛み（体動時痛）の患者にも使える

**利点② 独自の鎮痛作用**

- NSAIDs, オピオイド, 鎮痛補助薬への上乗せ効果がある

**利点③ NSAIDsが使えない患者にも使用できる**（消化性潰瘍, 出血傾向, 腎障害）

- 化学療法中でも使用しやすい
- 食前投与も可能

アセトアミノフェンの出番は

- 最初の鎮痛薬として
- オピオイドを使用する前に, NSAIDsにプラス
- オピオイド, 鎮痛補助薬にプラス
- 食前のレスキュードーズとして

**留意点**

- 剤型が少ないので, 内服が負担にならないように
- 肝障害のある患者では肝機能を悪化させる可能性あり。モニタリング要

## アセトアミノフェン

➢ 強オピオイドとの併用は, がん患者の疼痛や生活のしやすさを, 副作用なく有意に改善する。

➢ 腎障害, 胃粘膜障害, 血小板減少・機能障害によりNSAIDsが使用できない場合, アセトアミノフェンの併用を検討する。

➢ 抗炎症効果は期待できない

➢ 保険適応 最大 1g/回, 4g/日まで  
（参考）  
アメリカ新最大用量 2011年秋より 4g/日から3g/日へ減量, 1g/回を6時間以上あけることと変更

➢ 副作用は肝障害

### オピオイドをうまく使い分けるには

オピオイドを選択する時に考えることは **5つ**

**データで確認**

①腎障害 → **モルヒネは避ける**

**問診で確認**

②緊急性 } → **注射剤を選択**

③内服の負担 }

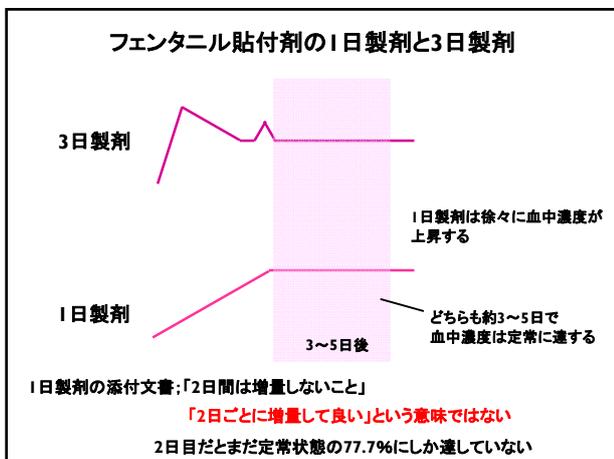
④呼吸困難 → **フェンタニルを避ける**

⑤便秘, 悪心, 眠気, せん妄 → **モルヒネを避ける**

### オピオイド製剤の特性

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	
μ受容体の親和性	+++	+++	+++ (μ <sub>2</sub> 選択性が高い)	
活性代謝物	モルヒネ-6-グルクロナイド	-(きわめて少ない)	-	
腎障害の影響	+++	±	-	
副作用	嘔気・嘔吐	++	+	±
	便秘	++	++(+++)	±
	眠気・横眠	++	+	±
	せん妄	++	+	±
	呼吸抑制	++	+	±
	掻痒	++	+	-

+: 作用あり - : 作用なし  
(約場元弘 他:ターミナルケアVol. 13 No. 1, 13, 2003 より抜粋)



### オピオイドローテーション: 換算比は万能じゃない

どのような換算比を用いても, 大切なのは...

**オピオイドローテーション後の観察**

- 副作用と鎮痛を細やかにモニタリング
- 必要に応じて投与量の微調整
- 少しずつ変更する

- 換算比は確立していない
- 交差耐性は不完全で個人差がある
- 個々の全身状態も影響する

## オピオイドローテーションのタイミング モルヒネ、オキシコドン→フェンタニルパッチ

内服1日2回製剤 貼付開始と同時に1回量を投与  
内服1日1回製剤 投与した12時間後に貼付を開始

アンバック坐薬 貼付開始と同時に1回量を投与

塩酸モルヒネ錠・末、オプソ内服液  
貼付開始と同時および4時間後に1回量を投与

塩酸モルヒネ注  
貼付開始6時間後まで継続して持続点滴  
6時間後半量に減量, 12時間後中止

あさひかわ緩和ケア講座2011第3講 問答集子 疼痛マネジメントスライド

## オピオイドローテーションのタイミング フェンタニルパッチからのローテーション

フェンタニルパッチ→モルヒネ、オキシコドン内服  
パッチ剥離6～24時間後内服開始  
(剥離後フェンタニルの半減期約20時間～30時間)  
間違いの少ないわかりやすいタイミングを優先  
落ち着くまでレスキューでカバーする

フェンタニルパッチ→注射剤  
パッチ剥離6時間後から半量で開始  
12時間後全量へ

あさひかわ緩和ケア講座2011第3講 問答集子 疼痛マネジメントスライド

## オピオイド投与中に腎障害が悪化したら！！

腎障害下で  
オピオイドを開始

オピオイド投与中に  
腎機能が悪化

モルヒネ

避ける

減量を念頭において観察  
他のオピオイドへの変更を検討

オキシコドン

効果をみながら  
漸増すれば問題ない

過量投与にならないように注意  
必要に応じて減量する

フェンタニル

効果をみながら  
漸増すれば問題ない

安全と考えられるが、  
必要に応じて減量する

## 肝代謝が低下している状態でオピオイドを使用するには？

肝代謝の低下: 肝血流の低下 (肝機能の低下)

オピオイドの代謝速度が低下

- ① 定常状態に達するまでの時間が延長 → 増量間隔を長めにとる
- ② 少量でも強い効果を示す → 投与量に注意

「普段は安全」という投与量でも過量になることがあるので、少量から開始し増量間隔を長めにする。ただし、患者に苦痛を我慢させないために有効なレスキューを設定する。

## レスキュードーズ: しっかりと説明を！！

がん疼痛では、高頻度に“突出痛”が出現する

そこで

レスキュードーズを使いこなすことで、生活の質が高まる

患者の理解が大事となる3つの項目

① 突出痛とは

② レスキュードーズの役割

- ・突出痛の緩和
- ・痛みに振りまわされない生活
- ・鎮痛薬の必要量の見積もり

③ レスキュードーズの服用方法

- ・効果発現時間、服用可能な時間感覚
- ・1日の制限回数は原則的にない
- ・服薬記録をつける

## レスキュードーズ: 剤型の選択と投与量の決定

個々の患者に最適な即放性製剤とは？

① 剤型の選択

原則は、定期オピオイドと同じものだが、患者の苦痛が

定期薬とレスキューは分けて有効性と副作用を確認する。そうすることで、定期薬とレスキューそれぞれが“有効かつ副作用がない”投与量に調節できる。

② 投与量の設定

レスキュードーズの効果と副作用も評価

。。。“有効かつ副作用がない”投与量を目指そう！。。。

## レスキューとして使用する薬剤

- オプソ内用液(モルヒネの即放性製剤)
  - 作用発現時間;10~15分
  - 最高血中濃度;30分~60分
  - 半減期;2~3時間
  - 作用時間;3~5時間

味はフルーツの味?柑橘系?レモン?...

味に抵抗がある人もいるかも!?

混ぜてOK;コーヒー, コーラ, お茶, 牛乳など

混ぜたらNG;リポビタンDなどの栄養剤,

カルピスウォーター

## レスキューとして使用する薬剤

- オキノーム散(オキシコドンの即放性製剤)
  - 作用発現時間;12分
  - 最高血中濃度;100分~120分
  - 半減期;4.5~6時間
  - 作用時間;4~6時間

味は飴でほのかな甘味をつけているらしい...

味に抵抗がある人もいるかも!?

混ぜてOK;お茶, 味噌汁, コーヒー, コーラなど

混ぜたらNG;ヨーグルト(83.7%に低下)

ビタミンC含有飲料(77.8%に低下)

栄養ドリンク(66.0%に低下)

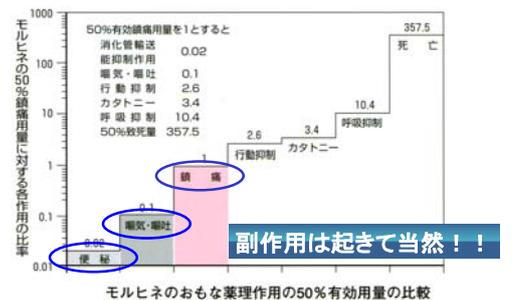
## オピオイドの副作用

症状	出現頻度	出現時期	耐性発現の目安
便秘	ほぼ100%	全時期	なし
悪心・嘔吐	20~60%	投与開始期, 増量時	1~2週間
眠気	20~30%	投与開始期, 増量時	3~5日
口渇	50%		
発汗	30%		
搔痒感	不明	不明	不明
排尿障害	3%	全時期	なし
錯乱・幻覚	3%	投与開始期, 増量時	不明
呼吸抑制	まれ	過量投与時	不明

**3大副作用!!!**

がん緩和ケア Q&A じほう 加賀谷 肇ほか

## オピオイドの用量依存性作用



**副作用は起きて当然!!!**

モルヒネのおもな薬理作用の50%有効用量の比較

がん緩和ケア Q&A じほう 加賀谷 肇ほか

## オピオイドの副作用?

### 1.原因を考える

- 原因は複数のことが多い
- オピオイド or オピオイド以外
- 他の薬剤性か?
- 他の原因か?

### 2.原因治療

- 限界があることも
- 薬剤による症状緩和を同時に行う

並行して行う

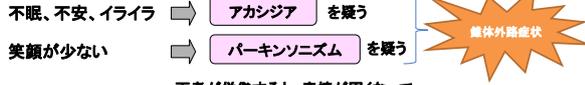
### 3.症状緩和

- 制吐剤や抗精神病薬を十分に増量する
- 作用機序の異なるものを併用する

原因	例
薬剤性	オピオイド, 抗コリン薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, 睡眠薬, ステロイド, アルコールの離脱
代謝異常	高カルシウム血症, 肝不全, 腎不全, 血糖異常, その他の電解質異常, その他の代謝異常(甲状腺, 副甲状腺異常)
中枢神経系	脳浮腫, 脳転移, 髄膜炎, 腫瘍隣伴症候群, その他の頭蓋内病変
低酸素血症	貧血, 呼吸・心不全
栄養障害	低蛋白血症(悪液質), ビタミンB12欠乏
その他	手術, 放射線治療, 化学療法, 感染症

## これで見逃さない、薬剤性錐体外路症状

原因となりうる薬剤を使用している



両者が併発すると、表情が固くなって、イライラするという状態になる



問診  
マイヤーソン兆候の診察



原因薬剤の中止で症状緩和を確認

## 緩和ケア領域で使用される薬剤性錐体外路症状の原因薬剤

プロフェノン	ハロペドロール(セレネース)
錐体外路薬	
フェニチジン	クロルプロマジン(ウインタミン、コントミン)
錐体外路薬	制吐薬:プロクロペラジン(ノバミン)
非定型抗精神病薬	リスペリドン(リスパダール)、ペロスピロン(ルーラン)、クエチアピン(セロクセル)、オランザピン(ジプレキサ)
ドパミン受容体遮断作用を有する薬剤(抗精神病薬)	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬:アミトリプチリン(トリプタノール)、クロミプラミン(アナフラニール)、アモキシサピン(アモキサン)など
抗うつ薬	四環系抗うつ薬:ミアンセリン(テトラミド)など
ベンザミド誘導体	抗精神病薬:スルピリド(ドグマテール)
その他	消化管運動調整薬:イトロプラミド(プリンペラン)、ドンペリドン(イラウゼリン)、イトプリド(イナトロン)など
その他の機序によるもの	抗てんかん薬:バルプロ酸ナトリウム(デバケン、バレリン)

## 薬剤性錐体外路症状とパーキンソン病の比較

	薬剤性錐体外路症状	パーキンソン病
症状	・暴動、筋固縮(仮面様顔貌、動作障害)が主体 ・振戦は目立たない	・振戦が目立つ。進行につれ、暴動、筋固縮が進行 ・安静時振戦
左右差	ない	ある
進行	日・週・月単位など、比較的早い	年単位で緩徐

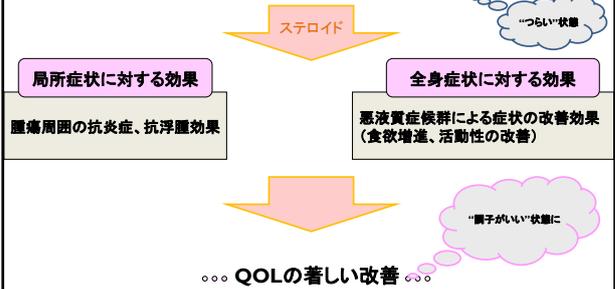
進行の速度が鑑別のポイントとなる。症状が「いつごろ出てきたか？」も重要

**仮面様顔貌を見分けるコツ**  
「笑顔が少ないな」、「目に力ががないな」と思ったら錐体外路症状を疑う。つまり、「表情の変化に乏しい」ということ。その要素の1つに瞬きの著しい減少がある。通常では瞬きは3~4秒に1回くらいだが、錐体外路症状では30秒~1分に1回まで減り、非常に違和感のある表情になる。まず表情を見て疑うことが大切。

マイヤーソン徴候

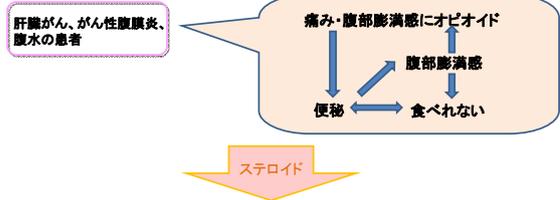
## 困ったときのステロイド

進行・終末期がんでは、局所症状、全身症状が複合合併する



## 緩和ケアにおけるステロイドの適応

悪液質症候群	食欲不振、全身倦怠感
痛み	骨転移痛、がん疼痛全般
呼吸器症状	気道狭窄、がん性リンパ管症、がん性胸膜炎、上大動脈症候群
消化器症状	消化管閉塞、がん性腹膜炎(便秘)、悪心・嘔吐
抗浮腫療法	頭蓋内圧亢進症状、骨髄圧迫、リンパ浮腫、閉塞性の腎障害、腸管の浮腫軽減、肝腫大の軽減など
その他	腫瘍熱、高カルシウム血症



- ①抗炎症効果による鎮痛作用
  - ②抗浮腫効果……………肝腫大の軽減  
腸管の浮腫の軽減
  - ③食欲増進効果……………摂取量の増加  
下剤の内服が容易になる
  - ④活動性の向上による腸管の蠕動促進
- ⇒ 鎮痛、オピオイドの減量が可能となることも
- ⇒ 便秘の改善

## 進行がん患者の倦怠感・食欲不振の原因

### 一次的倦怠感

・浮腫そのものによるもの

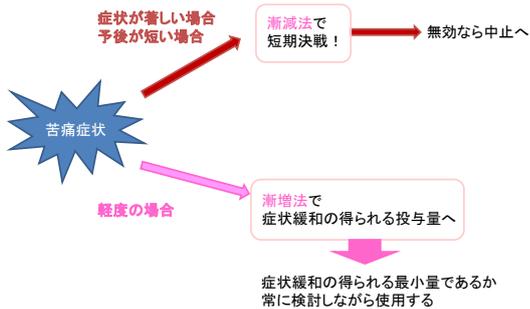
### 二次的倦怠感

・抗腫瘍治療:放射線治療、化学療法  
 ・薬剤性:オピオイド、向精神薬  
 ・全身性:便秘、悪心・嘔吐、貧血、感染症、脱水  
 ・代謝性:電解質異常、肝不全、腎不全  
 ・内分泌:副腎不全、高血糖、性ホルモン低下  
 ・心因性:抑うつ、不安、不眠  
 ・悪液質症候群

## ステロイドを開始するときの注意点

- ・NSAIDsの中止を検討
- ・耐糖能異常があれば血糖をチェック
- ・高カロリー輸液の中止を検討
- ・感染症に注意
- ・口腔ケアを重点的に行う
- ・満月様顔貌の説明を事前に行う
- ・漫然とした投与は避ける

## ステロイドの具体的な投与方法



	適応	利点	欠点
漸増法	・症状が軽度の場合 ・腫度の食欲不振・倦怠感	・短期投与でも出現する副作用を防ぐことができる (不眠、興奮、高血糖など)	・高用量が必要な場合、効果が得られる投与量に達するまで時間を要する
漸減法	・症状が著しい場合 ・抗浮腫療法として使用する場 合	・効果が短期間で得られる ・効果が得られるか否かが短期間でわかる ⇒無効な場合に短期間で中止できる	・1日投与でも副作用の出現する可能性あり (不眠、興奮、高血糖)

### 漫然とした投与を避ける工夫

- ①どの症状に対してステロイドを使用しているのか、常に明確にする
- ②時間経過とともに患者の状態は変化化する。ステロイドの必要性、投与量の見直しを常に行う。
- ③副作用のモニタリングを常に行う。

### ①漸増法

0.5mg/日で開始し、数日ごとに漸増、8～12mg/日程度まで

### ②漸減法

4～8mg/日を3～5日間投与し、有効であれば効果のある最小量まで漸減する。効果がなければ中止する。

### ③生命予後が数週間未満の場合

長期投与による副作用の観察をしながら、効果のある最小量を検討

### ④生命予後が数週間以上の場合

ステロイドの長期投与による副作用を避けるため、以下のような工夫を検討する。

- ・効果が得られる十分な投与量を1～5日間の短期投与を反復する
- ・0.5～2mg/日以下の低用量とする
- ・隔日投与とする
- ・食欲不振であれば、ステロイドの代わりにメトクロプラミド、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルが症状を改善することがあるので試してみる

## 終末期の輸液・栄養管理の考え方

### 輸液の減量・中止の目安

#### ・高カロリー輸液を中止するタイミング

☞ 悪液質症候群に対してステロイドを開始する時

#### ・輸液量を減量するタイミング

☞ 体液過剰徴候が見られる時



### 留意点

- ・倫理的判断を行い、漫然と輸液を続けけない
- ・迷った時は一度減量・中止し、話し合う
- ・十分な説明を行い、個性を尊重する

### 悪液質症候群

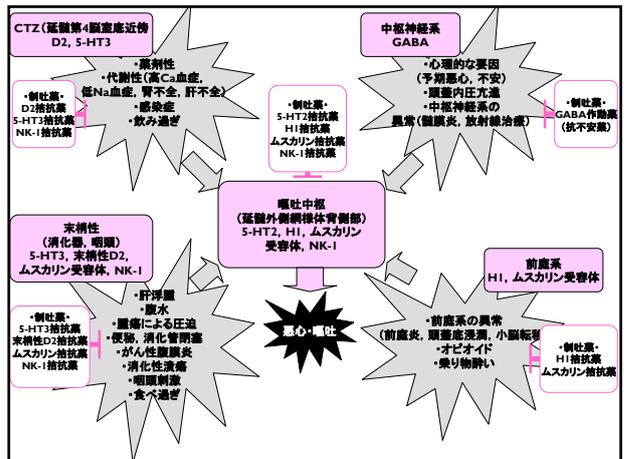
- ・**体重減少, 低栄養状態**
- ・基礎代謝 : 維持 or 亢進
- ・糖代謝回転 : 維持 or 亢進
- ・蛋白分解 : 亢進
- ・脂肪組織と骨格筋ともに動員
- ・食欲: 低下
- ・栄養療法に対する反応: なし

### 飢餓状態

- ・**体重減少, 低栄養状態**
- ・基礎代謝 : 低下
- ・糖代謝回転 : 低下
- ・蛋白分解 : 低下
- ・脂肪組織より動員, 骨格筋は温存
- ・食欲: 亢進
- ・栄養療法に対する反応: あり

体液過剰徴候		苦痛
胸水, 喀痰増加, 心不全, 心負荷の増大	呼吸困難	
腹水の増加	腹部膨満感	
腸液の増加	悪心・嘔吐	
浮腫	だるさ, 歩行障害	



発症時期	必ず問診し, 服薬歴の変更や, 血液・画像所見上の異常発現の時期との関連はないか確認する
誘発因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体動との関連: 前庭系</li> <li>・食事との関連: 消化器系, 予期悪心</li> </ul>
随伴症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪気: 代謝性(高Ca血症, 低Na血症, 腎不全, 肝不全), オピオイド</li> <li>・発熱: 感染症</li> <li>・便秘: 消化器系</li> <li>・めまい: 前庭系</li> <li>・頭痛: 頭蓋内圧亢進</li> </ul>
時間帯	朝: 頭蓋内圧亢進

商品名	成分名	制吐作用を示す受容体との結合能					髄体外路症状	糖尿痛は禁忌
		D2 CTZ/末梢	5-HT2 (中枢)	5-HT3 (CTZ・末梢)	HI (前庭)	M (末梢)		
ルーラン	ベロスピロン	○	○		○		++	なし
リスパダール	リスベリドン	○	○		○		+++	なし
ジブレキサ	オランザピン	○	○	△	○	○	+	禁忌
セロクエル	クエチアピン	○	○		○	○	+	禁忌
ノバミン	プロクロメドジン	○			△		++++	なし
セレネース	ハロペリドール	○					++++	なし
トラベルミン	ジフェンヒドリン				○	○		なし
プリンペラン	メクロプロアミド	○		△			+++	なし
カイトリル	グラニセロン			○				なし

	原因	治療または症状緩和
消化管内容の停滞	・肝腫大, 腹水, 腰痛による圧迫, 便秘, 消化管閉塞	・ステロイド ・減圧治療(胃管など)
消化管運動の低下	・がん性腹膜炎, 麻痺性イレウス	・消化管運動改善薬(メクロプロアミドなど)
消化管運動の亢進	・消化管閉塞	・抗コリン薬(ブチルスコポラミン) ・オクトレオチド ・ステロイド ・減圧治療(胃管など)
消化性疼痛	・NSAIDs, 鉄剤, アルコール, 放射線治療	・治療の中止 ・抗潰瘍薬

### 便秘の高リスク

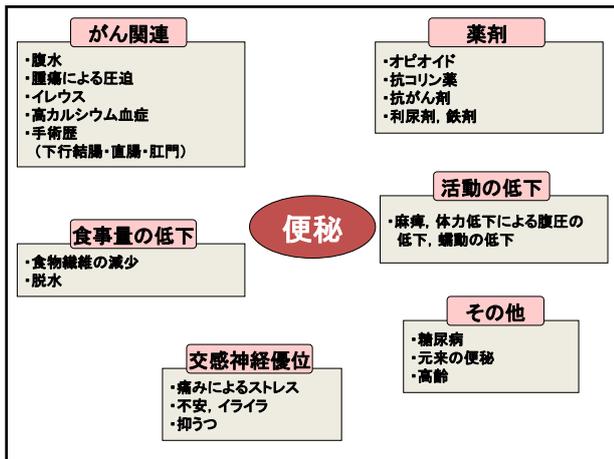
- ①がんであること
- ②オピオイドを開始する状況

便秘は基本的なQOLを下げ, 苦痛が強い

↓

ときにオピオイドの増量が困難となる

排便コントロールはオピオイド治療の成功の鍵



**排便コントロールの難点**

- 排泄は、生活の中でもっとも他人に見られたくない部分
- 便秘の治療は、患者の理解と参加が不可欠である

↓

**大切なこと**

セルフケアのための教育  
セルフケア能力をアセスメントする

- 排便コントロールを行う理由を理解する
- セルフケアの重要性を知る
- 緩下剤について知る

。。。便秘が重症化しないよう「予防」が重要。。。

### せん妄ハイリスク薬

ステロイド剤	プレドニン	デカドロン	サクシゾン	ソルコーテフ
抗コリン剤	アトロピン	ブスコパン	アキネトン	
H2ブロッカー	ガスター	ザンタック	タガメット	
オピオイド	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	
抗うつ剤	トリプタノール	パキシル	ルジオミール	リフレックス
ベンゾジアゼピン系	レンドルミン	ユーロジン	デパス	サイレース
抗ヒスタミン剤	ポララミン	セレスタミン	アタラックスP	

モルヒネ Ccr<30 せん妄↑    モルヒネ>オキシコドン, フェンタニル  
BZ系 短時間型 せん妄↑  
デキサメタゾン>プレドニン

岡山大学病院 せん妄対策チーム

### レスリン®

【定期】 レスリン® (25) 1T / 寝る前  
【不眠時】 1T / 30分おきに3回まで

用量	セロトニン受容体への働き	セロトニンの働き	作用/効果
低用量 <100mg	遮断	抑制	● 鎮静作用 ● イライラ軽減 ● 睡眠作用
高用量 100mg<	刺激	亢進	● 抗うつ作用 ● 覚醒の維持

— 睡眠作用は低用量  
— Tmax:1hr T1/2:5-9hr 肝代謝  
— 抗コリン作用(なし)  
【有害事象】 鎮静、起立性低血圧、眩暈、頭痛、悪心

レスリン インタビューフォーム【参照】

### せん妄治療薬の特徴

薬品名	特徴/作用	副作用	抗コリン作用	鎮体外路障害	せん妄発症時
セレネース®	● 第一選択薬 ● 効果が速い ● 幻覚、鎮静作用	不整脈 鎮体外路	少ない	高い	0.25A/20ml 0.25A/100ml
テトラミド®	● セレネース®と同等 ● 行動異常、睡眠障害に有効	短尿 覚醒困難	少ない	少ない	15~45mg
リスパダール®	● セレネース®と同等 ● 効果が速い ● 鎮静作用は弱い ● 睡眠覚醒リズムの回復	血圧低下	少ない	少ない 用量に相関	0.5~2mg (低用量から)
セロクエル®	● 鎮静効果 ● セレネース®と同等 ● 用量に幅がある ● 睡眠覚醒リズムの回復	過鎮静 血糖変動	少ない	ない	25~50mg

千葉 茂ら 老年精神医学雑誌(18)-7 2007【参照】

- ### 参考図書
- がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 日本緩和医療学会, 金原出版
  - ここが知りたかった緩和ケア 余宮きのみ, 南江堂
  - がん疼痛緩和ケアQ&A 加賀谷肇 監修, じほう
  - 緩和ケアガイドブック 日本医師会 監修, 青海社
  - 臨床緩和医療薬学 日本緩和医療薬学会 編集, 真興交易(株)医書出版部