

ダム化試験、12 報の症例報告)、3991 人のデータからの副作用として便秘、嘔気・嘔吐、幻覚・せん妄、鎮静、呼吸抑制、掻痒感、ミオクローヌスが挙げられている。

また Swegle JM らは、EBM に基づいたオピオイドによる副作用の管理方法を調査することを目的に系統的レビューを行い、対象となる副作用として便秘、嘔気・嘔吐、せん妄、鎮静、掻痒感を挙げている (構造化抄録: No. 17)。

これらの報告によると、オピオイドの長期投与による副作用のうち最も日常的な副作用は便秘であり、その頻度は 25~50% である。嘔気・嘔吐の発現頻度は約 10~40% で、一時的な副作用ではあるが、患者にとって非常に苦痛と感じる症状であるとしている。鎮静の発現頻度は 20~60% であり、幻覚・せん妄などの認知障害と同様に、オピオイド投与開始時や増量時に発現する。掻痒感硬膜外、くも膜下投与の際によく発現する副作用である。頻度は 2~10% であると報告しているが、術後疼痛患者を対象とした系統的レビュー (構造化抄録: No. 18) では、硬膜外投与時の発現頻度は 30~100% と報告されている。

オピオイドによる治療では、鎮痛に必要な投与量においても副作用の発現は不可避であることが多いため、副作用対策が肝要である。オピオイド使用経験のある、がん疼痛治療中の外来患者に対するアンケート 1) では、オピオイドの使用を避けたい理由として約 25% の患者が「副作用が強いから」と答えており、投与を継続するためには十分な副作用対策を行うことが極めて重要となる。

便秘と嘔気・嘔吐に対しては予防的な副作用対策が必要である。便秘は用量依存的に発現しほとんど耐性を生じないため、オピオイド投与開始時より予防的に下剤を併用する 2) 3)。嘔気・嘔吐に対して制吐薬の予防的投与の必要性を立証するエビデンスはないが、服用拒否の原因となることを回避するために、ドパミン受容体拮抗薬 (プロクロルペラジン等) の予防的投与を行うことが望ましい 4) 5)。

[参考文献]

1. がん疼痛治療患者調査レポート. Vol. 1 がん疼痛患者の QOL 改善に向けて, 株式会社日本エル・シー・エー, 2004
2. SIGN: Control of Pain in Patients with Cancer; 2000
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain; 2007
4. 淀川キリスト教病院ホスピス編: 緩和ケアマニュアル, p. 53, 2007
5. 国立がんセンター中央病院薬剤部編著: オピオイドによるがん疼痛緩和, ミクス, p. 149, 2006

CQ.2 オピオイド使用による嘔気・嘔吐に対し、どのような対策がありますか?

推奨: 嘔気・嘔吐の機序および発生状況から制吐薬を選択する。①製剤の Tmax 前後に生じ

たら抗ドーパミン薬、②体動時に生じたら抗ヒスタミン薬、③食後に生じたら消化管運動調節薬。また、嘔気・嘔吐は服薬拒否の原因となるため、抗ドーパミン薬、消化管運動調節薬の予防的投与が望ましい。(グレードB)

解説：オピオイドの投与開始初期あるいは増量時に嘔気を生じることがあり、その一部の患者に嘔吐がみられる1)。はじめてオピオイドが投与される患者の30～60%に嘔気・嘔吐が出現するとされるが、大多数の患者において、5～10日で耐性が生じる2)。各製剤における嘔気・嘔吐の発現頻度は、経口モルヒネは7～70%3)、経口オキシコドンでは38.4%4)、フェンタニル貼付剤では13.6%5)、41.8%6)とする報告がある。患者は投与開始後、まもなく現れる副作用には敏感であり、嘔気・嘔吐が服薬拒否の原因となることもあるため、制吐薬を予防的に投与する方がよい7)との考え方がある。また、制吐薬の投与は、嘔気・嘔吐の発現率や耐性から1～2週間経過した時点で減量ないし中止が望まれる。

がん疼痛治療で用いるオピオイドに誘発される嘔気・嘔吐への制吐薬の予防投与および治療に関して、適応や効果や必要量を決定するような無作為試験は行われていない。そのため、嘔気・嘔吐の機序から制吐薬を選択する必要がある。

モルヒネによる嘔気・嘔吐の機序は、①モルヒネが延髄のCTZへの直接刺激、②前庭器を介してCTZを間接的に刺激し嘔吐中枢に伝わる、③胃前庭部の緊張により運動性が低下して胃内容物の停留が停留が起こり、これが求心性神経を介してCTZや嘔吐中枢を刺激する、などが考えられている8)。これらの機序を踏まえ、患者の嘔気・嘔吐の発生状況から制吐薬を選択することが合理的と考えられる。その例を表1、表2に示す9)。なお、モルヒネ以外のオピオイドも同様な機序と考えられる。

また、術後疼痛へのモルヒネ投与により誘発される嘔気・嘔吐の予防薬物療法は検討がなされており、メタ解析の結果、droperidol、metoclopramide、dexamethasoneの有効性が認められた。一方、propofol、ondansetronの有効性は認められなかった(構造化抄録:No.19)。

表1 各制吐薬の特徴と常用量

品名(商品名)	常用量	特徴
CTZに作用する薬剤		
プロクロルペラジン	錠剤 1回 5～10mg 1日 3～4回	鎮静作用は弱い
ハロペリドール	液剤 1回 0.5～1mg 1日 3～4回	制吐作用が強く鎮静作用は弱い
	錠剤 1回 0.75～1.5mg 就寝前	少量では錐体外路症状は稀とされる
チミペロン	0.5～1mg/回 8～12時間ごと	強力な制吐作用を有する
ペルフェナジン	錠剤 1回 2～4mg 1日 2～3回	強力な制吐作用を有する
		鎮静作用も強いいため、高齢者では注意
消化管およびCTZに作用する薬剤		

メトクロプラミド	内服 1回 5~10 mg 毎食前と就寝 30~60 mg/日の持続皮下注か点滴静注	胃内容物停滞による悪心・嘔吐に用いる
ドンペリドン	錠剤 1回 5~ 20 mg 毎食前と就寝前 坐薬 1回 30~60mg 1日 2~3回	抗ドーパミン作用を有する
<u>抗ヒスタミン</u>		
ジフェンヒドラミン・ジプロピリン	錠剤 1回 1錠~2錠 1日 2~ 3回	体動による嘔気・嘔吐に用いる

CTZ : Chemoreceptor trigger zone(化学受容体トリガーゾーン)

表2 モルヒネによる嘔気・嘔吐と制吐薬の選択

<p>○服用してから、何時間後に吐き気を生じたか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与した製剤の Tmax 前後 <p><機序></p> <p>モルヒネが CTZ を刺激することに起因する可能性が考えられる</p> <p>制吐薬：抗ドーパミン薬（プロクロルペラジン、ハロペリドール、チミペロンなど）</p>
<p>○どのような状況で吐き気を生じたか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自動車などの乗り物に乗ったとき、あるいはその後 ・体動時 <p><機序></p> <p>モルヒネは前庭器を過敏にすると考えられている。したがって、上記に該当する場合には前庭器からの刺激による吐き気と考えられる。</p> <p>制吐薬：ジフェンヒドラミン・ジプロピリンの合剤、ホモクロルシクリジン</p>
<p>○食事との関係は？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食後に吐き気を生じた <p><機序></p> <p>モルヒネが胃内容物排出を抑制し噴門括約筋の緊張を高めることが原因と考えられる。</p> <p>制吐薬：消化管の運動調節薬（メトクロプラミド、ドンペリドン）</p>

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000（4e）
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. “Control of Pain in Patients with Cancer, 2000,” (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>)

3. Prod Info KADIAN(R) extended-release oral capsules, 2006a; Martin et al, 1983 (4a)
4. 医薬品インタビューフォーム オキシコンチン®錠 シオノギ製薬株式会社. 改定第5版, 2005年9月 (4a)
5. Yu SY et al : Transdermal fentanyl for the management of cancer pain:a survey of 4492 patients. Chinese journal of oncology 27 : 369-72, 2005 (4a)
6. 医薬品インタビューフォーム デュロテップパッチ® ヤンセンファーマ株式会社. 改定第2版 2002年8月 (4a)
7. Watanabe S et al : Corticosteroids as adjuvant analgesics. J Pain Symptom Manage 9 : 442-5, 1994(5)
8. John M et al : Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician 74 : 1347-54. , 2006(5)
9. Hirayama T et al : Evaluation of the Effective Drugs for the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by Morphine Used for Postoperative Pain: A Quantitative Systematic Review. YAKUGAKU ZASSHI 121 : 179-185, 2001 (1a)

CQ.3 オピオイド使用による眠気に対し、どのような対策がありますか？

推奨：疼痛が十分に緩和されていて眠気・傾眠・鎮静が著しい場合には、オピオイドの過量投与が懸念されるため、オピオイドの投与量を 2-5 割程度まで減量し、痛みを出現させずに眠気を軽減させるように調節する。また、オピオイドは適切な鎮痛用量であり、眠気・傾眠・鎮静のみが問題となる場合には、オピオイドローテーションを行うか、あるいはカフェインを併用する。(グレードB)

解説：オピオイドの眠気・傾眠・鎮静の発現頻度は 20-60 % であり、オピオイド投与開始初期や増量時に出現することが多い。オピオイドによる眠気は比較的早期に耐性が生じること、また疼痛患者では、オピオイドにより疼痛が緩和されると不眠が解消するため、眠気が強くなる傾向が見受けられることから、患者が苦痛を訴えないかぎり眠気が軽減ないし消失するまで経過観察を行う。オピオイドを開始して数日以内に眠気が軽減しない場合には、疼痛の有無と眠気の程度を総合的に判断し、オピオイドの減量、オピオイドローテーション、カフェインの併用などの対策をとる(構造化抄録: No. 20)。なお、モルヒネによる眠気・傾眠・鎮静の発現は、活性代謝物である M6G が関与することが示唆されていることから、モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルへとオピオイドローテーションを行う(構造化抄録: No. 21)。一方、オピオイドによる疼痛の軽減が認められず眠気・傾眠・鎮静が強い場合には、オピオイドが無効な痛みである可能性が考えられるため、眠気が軽減するまでオピオイドを減量し、鎮痛補助薬や非薬物療法の併用を考える 1)。

[参考文献]

1. 的場元弘ら：がん疼痛治療のレシピ, 春秋社, 2007

CQ.4 オピオイド使用による便秘に対し、どのような対策がありますか？

推奨：便秘はオピオイド鎮痛薬服用で、50%前後に認められる共通の症状であり、モルヒネ服用者では約80%に認められているため、オピオイド投与初期から便秘対策は必要である。大腸刺激性下剤単独あるいは大腸刺激性下剤と浸透圧性下剤の併用が一般的である。
(グレードA)

解説：便秘は、オピオイドの投与による副作用の中で最もよくみられるものである。便秘の予防が症状を最小限にする基本である。オピオイドは消化管に対しさまざまな影響をもたらす、モチリン作用や消化管内の分泌液そして血流の低下などにより便が硬く、乾燥便となる(1-3)。

便秘治療の一般的な目標は、1~2日おきに排便をもたらすことである(2)。

水分摂取量や食物繊維を増やし、体を動かしたり、定期的にトイレに行くことを励行することで日常生活における便秘の軽減なども工夫する必要がある。

モルヒネ、オキシコドンでは、発現頻度はほぼ100%となる(4)。便秘が続くと嘔気や嘔吐あるいは腹部膨満感が現れ、対処しないと宿便や麻痺性イレウスにまで進展する(4)。

フェンタニルは、便秘が軽度であることが多いが、高用量になると便秘は強くなる(4)。また経口投与では腸管の直接作用も加わるため、フェンタニル貼付剤は、経口オピオイドより便秘の頻度が低くなる(3)。

オピオイドによる便秘治療は「糞便中の水分の増加」と「腸蠕動運動の亢進」のバランスが大切である。緩下剤の単独投与が他より優れているという報告はなく、また、便軟化剤による単独療法は推奨していない(構造化抄録：No.22)。

基本的には①機械的下剤として1)浸透圧性下剤、2)膨張性下剤、3)浸潤性下剤

②刺激性下剤1)小腸刺激性下剤、2)大腸刺激性下剤(構造化抄録：No.15)

便秘の状況に応じ、消化管運動調整薬などが用いられる。内服の便秘薬で症状が寛解しない場合は浣腸や坐薬の検討を行う。浣腸は漫然と使うと腹圧をかけなくても排便できるようになるので、腹圧減弱による排便困難が増加するので注意を要する。

[参考文献]

1. De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996;69:103-115.
2. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction.

Am J Surg 2001;182(5A suppl):115-185.

3. Herndon CM, Jackson KC II, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy* 2002;22:240-250.
4. 的場元弘：がん疼痛治療のレシピ，春秋社，2007

CQ.5 オピオイド使用による呼吸抑制に対し、どのような対策がありますか？

推奨：オピオイドの過量投与が疑われる場合は、減量を行う。フェンタニルパッチが原因の場合は直ちに剥がす。呼びかけて刺激し、深呼吸を施す。低酸素血症が認められたら酸素吸入を行う。改善が見られなければオピオイド拮抗薬であるナロキソンを慎重に使用する。（グレードA）

解説：ナロキソンはオピオイドの作用を呼吸抑制、鎮静、鎮痛の順に用量依存的に拮抗する（構造化抄録：NO. 13、構造化抄録 No. 16）。少量（1回量 0.02～0.04mg）ずつ、呼吸数の改善が認められるまで繰り返し静注する。通常ナロキシンの効果発現は 1～2 分であり、10 分以内に反応がみられない場合は別の理由を考える。ナロキシンの投与は、激痛や退薬症状を生じないように、呼吸数の回復（10 回/分以上）を確認しながら慎重に行う。

ナロキシンの作用持続時間は 30～120 分程度であり、特に徐放性オピオイドを使用している時には追加投与が必要な場合がある。オピオイド製剤の半減期はナロキソンよりも長いので、オピオイド製剤の半減期以上の時間が経過するまでは十分に観察する。意識レベル、呼吸数が過量投与前のレベルに回復した時点で減量してオピオイドを再開する。ブプレノルフィンによる呼吸抑制に対しては、ナロキシンの拮抗効果は確実でない。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000
2. 的場元弘ら：がん疼痛治療のレシピ，春秋社，2007
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Adult Cancer Pain V.1.2007

CQ6. オピオイド使用による口渇に対し、どのような対策がありますか？

推奨：口渇の改善にはがん患者へのコリン作動性薬剤（ピロカルピン）の使用が推奨される。しかし、国内における使用については、保険適応外でもあるため注意を要する。（グレードB）

解説：オピオイド影響下における口渇の副作用は最も多く報告され 65%の患者に見られたと報告されている（構造化抄録：No. 23）。また、口渇は副作用として 25%の患者に見られたとするレビューも存在する。吐き気や、便秘などと同じような頻度で出現する副作用であり、見逃すことのできない副作用の一つではないかと考えられる（構造化抄録：No. 24）。口渇の改善を検討した試験では、ピロカルピンを用いたものでは服用後 30 分で唾液の分泌を例外なく増加させたとされている。（ピロカルピンはプラセボに比べて唾液分泌の上昇が観察された (0.66 ± 0.19 VS 0.15 ± 0.02 ml/min)）。しかし、ピロカルピンはオピオイドによる口渇に対し有用であるが、服用による副作用が示されていない。実際使用する上で服用に伴う明確な副作用が示されることが必要であろう。（構造化抄録：No. 23、構造化抄録：No. 25、構造化抄録：No. 26） また、ピロカルピンは人工唾液に比べ副作用がより引き起こされ現病状、病歴により心血管疾患、不安定な高血圧、胃潰瘍、喘息、急性虹彩炎 {こうさいえん}、狭隅角緑内障の患者には推奨されない。

この研究より、おそらくピロカルピンによる胃腸への影響もしくは便秘、吐き気、嘔吐にも改善傾向が見られたとの報告がある（構造化抄録：No. 27）また、塩酸ベタネコールを用いた試験でも改善したとの報告がある。

一般的には 1. 口腔内の観察を行う。

2. 1) 唾液分泌能が残っている場合には分泌を促進させる (1) 食事を何回にも分けて摂取 (2) 繊維性の食品の摂取 (3) キシリトールの含有のガムを噛む (4) 果物、酸味のある食品の摂取 (5) 唾液分泌マッサージ (6) 唾液分泌促進剤の投与

2) 唾液腺の機能が残っていない場合には水分と湿度を補う (1) 頻回に水分を摂取 (2) 刺激物の摂取をしない (3) 部屋の加湿 (4) 人工唾液の使用

3) 口腔内や口唇を湿潤に保つため、種々の塗布剤を使用する。

などが行われているようである。

[参考文献]

B. gotrick, S. Akerman, D. Ericson, R. Torstenson, and G. Tobin, Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults, J Dent Res 83(5):393-397, 2004.

CQ.7 オピオイド使用によるせん妄に対し、どのような対策がありますか？

推奨：Medline・医中誌の文献検索からは、がん患者に対するオピオイド使用によるせん妄に対する研究で、明らかなエビデンスがあるような報告は得られなかった。従って、推奨すべき方法はまだ無い。（グレードD）

解説：必ずしもオピオイドだけが原因となっていない場合もあり（構造化抄録：No. 28）、

原因の鑑別をよく行う必要がある。オピオイド増量中に発生することが多く、一定量に安定すると起こりにくいとの報告がある（構造化抄録：No. 28）。

また、オピオイドローテーションにより改善するとの報告があり（構造化抄録：No. 29）、オピオイドの変更をするのも良いと思われる。投与経路の変更については、変わらないとの報告や1）、有効であったとの報告もあり、（構造化抄録：No. 29）、有用性は不明である。

コクラン・レビューにおいてハロペリドールとクロルプロマジンで効果が認められたとの報告がされている（構造化抄録：No. 29）。一方、ベンゾジアゼピン系薬剤は鎮静の副作用を強めたり、認知性を悪化させるとの報告がある（構造化抄録：No. 29）。他のせん妄ではクエチアピン、リスペリドンによる治療も紹介されているが（構造化抄録：No. 17）、まだオピオイド使用によるせん妄に対しエビデンスのある研究報告はない。

CQ. 8 オピオイド使用によるミオクローヌスに対し、どのような対策がありますか？

推奨：軽度であれば経過観察でよいが、強い場合はつぎの抗痙攣薬などの投与が有効である。効果がなければオピオイドローテーションやモルヒネの減量を考慮する必要がある。

（グレードC）

ジアゼパム 5mg 直腸投与、就寝時 5～10mg 直腸投与

ミダゾラム 5mg 皮下注射、1日量 10 mg 持続皮下注射

ダントロレン 50 mg/回内服（1-3回/日）

クロナゼパム 0.5mg 就眠前内服、必要に応じ 2mg/日

ガバペンチン 600 mg/日内服

解説：頻度は低いですが、モルヒネ投与時にミオクローヌスを認めることがある。ミオクローヌスとは、1つまたは複数の筋肉が短時間であるが不随意に収縮するものであり、四肢がピクツとするものが多い1）。ミオクローヌスはモルヒネの大量投与時に生じることが多いが、モルヒネの代謝物M3G (morphine-3-glucuronide)との関連性が示唆されている（構造化抄録：No. 30）。

M3Gはオピオイド受容体への親和性はほとんどなく鎮静作用はないが、モルヒネの作用に間接的に拮抗し、ミオクローヌス、痛覚過敏、せん妄などの興奮性の作用に関与すると考えられている（構造化抄録：No. 30）。

M3GはM6G (morphine-6-glucuronide)と同様にモルヒネから肝で代謝生成され、腎臓より排泄される。したがって、腎機能低下時には蓄積する可能性がある。また、ミオクローヌスの有病率は、経口投与群で非経口投与群より3倍以上高いことから、代謝物の関与が予測できるが、M6G/MOR比との相関はなく、腎機能との関連性は明らかにされていない2）。一方、大量投与例においては、M3Gの関与が示唆されるミオクローヌスの他、

疼痛を増強させる痛覚過敏などがみられることがある。

対処方法としては、軽度で患者に苦痛が伴わなければ経過観察でよいが、程度が強い場合、抗痙攣薬などの薬物治療（構造化抄録：No.31）3)4)、効果がなければオピオイドローテーションやモルヒネの減量を考慮する必要がある。

薬物治療

- ジアゼパム 5mg を直ちに直腸投与、ついで就寝時 5～10mg を直腸投与
- ミダゾラム 5mg を皮下注射、1日量として 10 mg を持続皮下注射
- 筋弛緩薬のダントロレン 50 mg/回（1-3 回/日）
- 抗てんかん薬のガバペンチン 600 mg/日
- クロナゼパムを 0.5mg 就眼前投与から 2mg/日まで必要に応じて増量

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000
2. Tiseo, et al：Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects:a survey in cancer patients. Pain. 61：47-54, 1995(4b)
3. Holdsworth MT, et al：Continuous midazolam infusion for the management of morphine-induced myoclonus. Ann Pharmacother 29:25-9. 1995 (4e)
4. Mercadante S：Dantrolene treatment of opioid-induced myoclonus. Anesth Analg. 81：1307-8, 1995 (4e)

CQ.9 オピオイド使用による排尿障害に対し、どのような対策がありますか？

推奨：薬剤による対処方法としては排尿筋の収縮力を増強する作用を有するコリン作動性薬のジスチグミン、ベタネコールや膀胱括約筋を弛緩させる $\alpha 1$ 遮断薬であるプラゾシン、タムスロシンを用いる。（グレードC）

解説：モルヒネの尿路系に対する薬理作用として、尿管の緊張を高めるとともに、排尿反射の抑制、膀胱括約筋の緊張により排尿障害を引き起こす。モルヒネは膀胱の感覚を低下させ、括約筋・排尿筋の緊張を強める。脳、脊髄における μ または δ 受容体刺激は膀胱運動に対して同様に作用する1)。膀胱に対するオピオイドのこのような作用に対しては耐性が形成される。モルヒネによる排尿障害は尿意を催してから排尿し始めるまでに時間がかかる排尿遅延が主であり、自覚症状としては排尿困難、尿閉、尿意切迫があげられる。临床上モルヒネによる排尿障害は内服では1～3%、持続皮下注入時に起こす頻度は少なく、くも膜下腔や硬膜外腔投与の際には脊髄のオピオイドレセプターに直接作用するため20～70%と高率に認められる2)。薬物治療は排尿筋の収縮力を増強させる薬剤と膀胱出口部の

圧を減少させる薬剤を併用する。薬剤により対処できない場合にはカテーテルによる導尿を行うか、モルヒネ不耐性と判断して他の鎮痛薬に変更する必要もある。また、がん患者における排尿障害は、尿道や膀胱頸部の狭窄や閉塞、神経因性膀胱などの他の原因による場合が多いためモルヒネ投与開始とともに出現した場合にはモルヒネによる副作用を考慮するが、泌尿器科的疾患や他の原因による排尿障害との鑑別診断も必要である。

[参考文献]

1. 藤原元治, 他監訳: グッドマン・ギルマン薬理書 第8版 廣川書店 1992.
2. 2) 日本緩和医療学会: Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン, 真興交易株式会社医書出版部, 2000
3. 武田文和: がんの痛みの鎮痛治療薬マニュアル, 金原出版, 1994.
4. 武田文和: がんの痛みからの解放—モルヒネの使い方, 副作用対策—. 日本薬剤師会雑誌 47: 511-517, 1995

CQ. 10 オピオイド使用により運転への影響はありますか？

推奨: オピオイドの使用は運転へ影響を及ぼさないと報告はある。しかしながら、実際の公共道路での運転について比較試験した報告はなく、国内オピオイド製剤の各添付文書において運転等の作業へ従事させないよう注意喚起しているため、推奨しない。(グレードC)

解説: Galski T (構造化抄録: No. 32) らはオピオイド(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルを含む)使用患者の運転に対する影響を、模擬シミュレーターや知覚、認識力、調整力を判断するための運転能力試験などを用いて評価し、オピオイドの使用が運転へ影響しないことを報告している。また、Sabatowski や Menefee らも、フェンタニルの長期貼付が運転への影響がないことを模擬シミュレーター用いた試験結果によって報告している(1)-3)。Gaertner J (構造化抄録: No. 33) らはドイツの運転能力を評価する試験を用いて、オキシコドンの長期服用は運転能力の支障をきたさなかったことを報告している。さらに Joris C (構造化抄録: No. 34) らはブロムフェナク(NSAIDs)とオキシコドン/パラセタモールを被検薬とし、プラセボを対象としたランダム化、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー研究を行った。この研究においては運転能力の試験に加えて、あらかじめコース設定された高速道路での実地運転試験も行われており、より臨床的に有用性のある研究だと思われる。この研究における被検薬とプラセボ群との比較では、運転能力に明らかな薬影の影響は認められなかったが、オキシコドン/パラセタモール高用量投与群においては、用量依存的に運転時の精神面への影響が認められたことを報告している。

一方、実際の公共道路においてがん性疼痛を有するオピオイド使用患者が実地運転試験

による比較試験を行った報告はなく、オピオイド使用により運転への影響がないとは言い難い。さらに、MS コンチン®、オキシコンチン®、デュロテップパッチ®各製剤の添付文書4)-6)においては、使用上の注意の重要な基本的注意として、各製剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意することと記載をし、注意喚起をしているため、オピオイド使用患者の運転は基本的には推奨しない。

[参考文献]

1. James F.Brandman,MD .Cancer Patients,Opioids,and Driving.J Support Oncol 2005;3:317-320.
2. Sabatowski R,Schwalen S,Rettig K,et al.Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl.J Pain Symptom Manage 2003;25:38-47.
3. Menefee LA, Frank ED, Crerand C et al.The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions.Pain Med 2004;5:42-49
4. MS コンチン錠®添付文書
5. オキシコンチン錠®添付文書
6. デュロテップパッチ®添付文書

7. 麻薬拮抗性鎮痛薬およびリン酸コデイン

1. ブプレノルフィン

主な副作用は悪心・嘔吐、口渇、発汗、呼吸抑制、めまい等である。依存形成、精神異常症状の発現、循環動態への影響は少ない。起立、歩行時に悪心・嘔吐、めまい、ふらつきなどの症状が現れやすいので、投与後は出来る限り安静にするように注意する。悪心・嘔吐の副作用は、投与開始初期に発現しやすく、継続投与のうちに症状が消失する例もある。投与前より悪心、嘔吐のある患者や乗り物に酔いやすい体質の患者には最初の1週間程、メトクロプラミドやドンペリドンなどの制吐剤を併用するのがよい。呼吸抑制が現れた場合、人口呼吸又は呼吸促進剤のドキサプラムが有効である（ただし、心筋梗塞症にはドキサプラムは投与しないこと）。ナロキソン、レバロルフアンなどの麻薬拮抗薬の効果は確実ではない1）。

[参考文献]

1. レペタン®注・インタビューフォーム，大塚製薬，2006。

2. ペンタゾシン

主な副作用は悪心・嘔吐、眠気、発汗、めまい、ふらつき等である。嘔吐はモルヒネほど見られない。ペンタゾシンは、使用中の爽快感・多幸福感が誘因となって精神依存を形成

しやすい。また、長期反復投与により耐性が形成されるため、身体依存も形成される。60mg以上の非経口投与で不快感や精神異常誘発作用（不可解な思考、不安、悪夢、幻覚など）が認められる。高用量では血圧上昇と頻脈を伴う著明な呼吸抑制が起こる1）。呼吸抑制には、酸素吸入（必要に応じて人工呼吸）か、又はドキサプラム、ナロキソンの投与が有効であるが、レバロルフアンは無効である1）2）。

[参考文献]

1. 高折修二 他（監訳）：グッドマン・ギルマン薬理書第10版，廣川書店，2003.
2. ソセゴン®注・添付文書，アステラス製薬，2005.

3. ترامadol

主な副作用は悪心・嘔吐、発汗、眠気、めまい、口渇等である。等鎮痛作用量の他のオピオイド鎮痛薬に比べ、便秘や呼吸抑制の発現が少なく、依存性も弱い1）。トラマドールは痙攣発作を誘発することがあるので、痙攣の既往歴がある患者では発作を増悪させる可能性がある。呼吸抑制には、人工呼吸（必要に応じて酸素吸入）かジモルホラミンの投与が有効である2）。

[参考文献]

1. 世界保健機関編，武田文和 訳：がんの痛みからの解放－WHO 方式がん疼痛治療法－第2版，金原出版，1996.
2. トラマール®注・インタビューフォーム，日本新薬，2003.

4. エプタゾシン

主な副作用は悪心・嘔気、発汗・多汗、口渇、熱感、嘔吐、めまい等である。耐性、依存性の形成はほとんど見られず、呼吸抑制、眠気、便秘などオピオイドに特有の副作用も非常に少ない1）。呼吸抑制には、人工呼吸（必要に応じて酸素吸入）か、又はジモルホラミンの投与が有効であるが、レバロルフアン、ロベリンの投与は無効である2）。

[参考文献]

1. 後明郁男 他：がん終末期・難治性神経筋疾患進行期の症状コントロール 増訂版，南山堂，2003.
2. セダペイン®注・インタビューフォーム，日医工，2006.

5. リン酸コデイン

リン酸コデインの副作用の発現頻度はモルヒネに比べて少なく1）、鎮静、呼吸抑制、嘔吐および腸管蠕動運動の抑制作用は軽度である2）。しかしながら、強オピオイドと同

様に悪心・嘔吐、便秘、眠気、口渇、掻痒感、排尿障害などには注意が必要である。

悪心の強い症例では、制吐薬をリン酸コデインを服用する前に投与する。プロクロラジン 10～20mg/日、またはクロルプロマジン 12.5～25mg/日（分1就寝前または分2朝と就寝前）である。悪心・嘔吐は慣れが生じ1～2週間で消失する場合が多いので、制吐剤を漫然と投与しないように注意する。便秘の対策には緩下剤（センノシドやピコスルファートなど）を用いる。

眠気は、モルヒネより程度が弱く、数日で慣れが生じてくるが、鎮痛効果が得られてかもし強い眠気が続き、日常動作に支障をきたすようであればリン酸コデインの減量するか、カフェインなどの投与も考慮する。

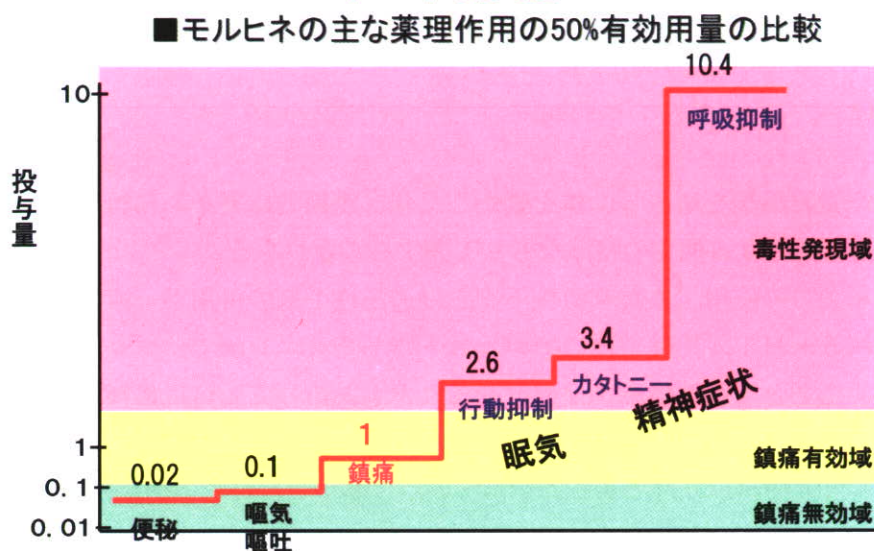
8. オピオイドによる副作用と対策

1. はじめに

オピオイドによる副作用のコントロールは、疼痛のコントロールと同様に極めて重要な事項であり、不適切な対応では患者のQOLを低下させるばかりでなく、疼痛緩和の本来の目的が達成できない。そのためにはオピオイドに対する理解を深め、情報を収集し整理しておく必要がある。オピオイドが引き起こすさまざまな副作用の対処を適切に行うためには、オピオイドの鎮痛有効量に達する前の副作用として、便秘や嘔気があり、十分なオピオイドが投与されないと痛みが取れず、このような副作用のみが出現し患者のQOLを低下させる。反対に鎮痛有効量より投与量が多くなると出現する副作用として、眠気、混乱、ミオクローヌス、呼吸抑制などがある。中枢神経系の症状である眠気、混乱、ミオクローヌスなどの症状は投与量が急激に増加した場合や鎮痛用量を過剰に超えるオピオイドが投与された場合に見られる可能性がある。呼吸抑制については、オピオイドを適切に投与している限り出現することはない副作用であるが、急激な過量投与には注意を要する。そのほか、投与量とは関係なく出現する可能性がある副作用として、発汗、口渇、掻痒感、排尿障害などがあげられる。

2. オピオイドの副作用（図1）

モルヒネの血漿中濃度と薬理作用の関係 (正常動物)



鈴木勉：オピオイド治療一課題と新潮流。東京：ミクス，2001を改変

3. オピオイド製剤の副作用

はじめに

モルヒネをはじめとするオピオイドは、嘔気・嘔吐、便秘、眠気、呼吸抑制、排尿障害、搔痒感、口内乾燥、発汗、幻覚・せん妄などの副作用を有する 1-4)が、通常の薬剤と異なり、鎮痛に必要な投与量においても副作用の発現は回避されることが多いため、綿密かつ十分な副作用対策を行うことなく投与を継続することは困難である 1)2)。

このような観点から、オピオイドを安全かつ効果的に用いる上で副作用対策は極めて重要である。オピオイドの副作用対策は、副作用の発現を認めてから対応するのではなく、発現頻度の高い副作用に対しては予防という観点で対応する必要がある。

1. 便秘

オピオイドの副作用のうち、最も頻度の高いものが便秘である。オピオイドは、腸管の輪状筋を収縮させて蠕動運動を抑制し、肛門括約筋の緊張を高める作用を有する。また、この作用は用量依存であり、ほとんど耐性を生じないため 3)、継続使用によりほぼ全例が便秘になる。モルヒネ、オキシコドンでは、発現頻度はほぼ 100%となる 5)。便秘が続くと嘔気や嘔吐あるいは腹部膨満感が現れ、対処しないと宿便や麻痺性イレウスにまで進展する 2)。

また、オピオイドは、粘膜下神経叢に作用し、腸細胞の基礎分泌を減少させ、アセチルコリン、プロスタグランジン E₂、血管収縮性腸管ペプチド (VIP) による刺激効果を抑制する。

胃への作用としては、比較的低用量のモルヒネは胃の運動を減少させ、胃内容排泄時間を延長させる。胃前庭部および十二指腸上部から小腸の蠕動運動抑制低下による内容物通過時間の遅延、水分の過剰吸収、肛門括約筋緊張が高まり、便の排泄困難などにより便秘が生じる。便秘は耐性が形成されにくい。

[対策]

水分摂取量や食物繊維を増やし、体を動かしたり、定期的にトイレに行くことを励行することで日常生活における便秘の軽減なども工夫する必要がある。

刺激性下剤単独での使用、また刺激性下剤と浸透圧性下剤の併用が一般的である。セロトニン受容体（5-HT₄）受容体のアゴニストであるクエン酸モサプリドやジノプロストなどを併用することで腸管蠕動を促進させることもある。直腸付近に便が滞っている場合は炭酸水素ナトリウム坐剤や浣腸の使用も検討する。

フェンタニルは、便秘が軽度であることが多いが、高用量になると便秘は強くなる 5)。また経口投与では腸管の直接作用も加わるため、フェンタニル貼付剤は、経口オピオイドより便秘の頻度が低くなる 3)ので、モルヒネやオキシコドンで頑固な便秘をきたす患者ではフェンタニルへのオピオイドローテーションも考慮する。

分類	一般名	商品名	作用時間/剤型	常用量	注意		
腸管運動調節薬	浸透性下剤	酸化マグネシウム	量カマ、マグミット [®] 錠	8～10時間	2～3g/分2～3日	胃腸停滞時 (Mgの滞留遅延)	
		クエン酸マグネシウム	マグコロール [®] 錠	8～10時間	27～34g/日		
		硫酸マグネシウム		8～10時間	5～15g/日		
		腸管下剤	ラクタロース	ラクタロース [®] シラップ			30～60mL/分2～3日
			ラケツロース	モニラック [®] シロップ	1～3日		19.5～39g/分2～3日
	ラケツロース	カローール [®] ゼリー		48.1～96.2g/分2～3日			
	ラケツロース		0.5～3時間	20mL/日			
	刺激性下剤	カルボキシメチルセルロースナトリウム	バルコーゼ [®]	12～24時間	1.5～6g/分3日		尿の色調変化 硬結便(悪化)
	浸透性下剤	ジオクシルスルホサウレート・ガゼンラネース配合剤	ビーマス5 [®] 錠	1～3日	5～6g/分2～3日		急性重症には禁忌 尿の色調変化
	小腸刺激性下剤	ヒマシ油		2～8時間	15～30mL/日		硬結便丸 [®] の性状 便秘には禁忌
腸管運動調節薬	アントラキノン系腸管刺激薬	センナ	ブルゼノド [®] 錠	8～10時間	1～4錠/日	電解質変動の注意	
		ダイオウ	アローゼン [®]	8～10時間	0.5～1g/日	尿の色調変化	
	ジフェニール系腸管刺激薬	ビコスルファートナトリウム	ラキソベロン [®] 錠	7～12時間	10～15錠/分1日	15錠＝1mL 1錠＝5滴	
		ラキソベロン [®] 錠	7～12時間	2～3錠/分1日			
消化管運動調整薬	塩酸イトプリド	イトナ [®] 錠	0.5～1時間	150mg/日	抗コリン作用のある薬剤との併用		
	クエン酸モサプリド	ガスモチン [®] 錠	0.5～1時間	15mg/日			
副交感神経刺激薬	ネオスチグミン	ワゴスチグミン [®] 錠	10～20分	5～90mg/分1～3日	心疾患		
	塩化ピラネコール	ピサコリン [®] 錠	10～20分	30～50mL/分3～4日			
	トラソリン	イミダリン [®] 注		皮下注 10～90mg/日			
副交感神経遮断薬	臭化メベンゾラート	トランコロン [®] 錠		45mg/分3日	【禁忌】腸内閉、 前立腺肥大症 の適応なし		
プロスタグランジン	ジノプロスト	プロスタミン [®] ・F注	15～20分	0.3～0.5 μg/kg/分			
消化管内ガス駆除薬	ジメチコン	ガスコン [®] 錠・錠	術前/術後	120～240mg/分3日			
ビタミンB剤	パンチノール	パントール [®] 注		持続静注 1000～1500mg/日			
その他	複合剤	養源水、センナ末、大黄末、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム	セチロ [®]	8～10時間	9錠/日 (1錠3錠1日3回)		
		大腸中薬	大腸中薬		7.5～15g/日	緩下剤の適応なし	
	漢方薬	大黄	大黄甘草湯	8～12時間	7.5g/日		
		麻子仁	麻子仁丸	8～12時間	7.5g/日		
	坐薬	炭酸水素ナトリウム	新レカルボン [®] 坐剤	20分～2時間	1個/日	急性重症の緩い (悪化) 肛門刺激	
		ピサコリン	ピレニノブ [®] 坐薬	5～60分	1個/日		
浣腸	グリセリン	50%グリセリン浣腸	ただちに	10～150mL/日	高齢者		
	薬用石鹸	1%石鹸浣腸		300～500mL/日			

表 7-1 便秘薬の分類

薬剤学 消化器科 消化器科

[参考文献]

1. Derek Doyle et al : Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd. 2003
2. 日本緩和医療学会 : Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン, 真興交易株式会社医書出版部, 2000
3. John M et al : Management of common opioid-induced adverse effects. 2006 Oct 15;74(8):1347-54.
4. SIGN : Control of Pain in Patients with Cancer, 2000, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
5. 的場元弘ら : がん疼痛治療のレシピ, 春秋社, 2007

2. 嘔気・嘔吐

オピオイドの投与開始初期あるいは増量時に嘔気を生じることがあり、その一部の患者に嘔吐がみられる 1)。はじめてオピオイドが投与される患者の 30～60%に出現するとされるが、この副作用は、ほとんどの患者において、通常、5～10 日で耐性を生じ 2)、その後消失をみることが多い。発現頻度は、オピオイド経口モルヒネは 10～40%3)、30～50%4)、経口オキシコドンでは約 40%、フェンタニル貼付剤では 30～40%とされる 4)。嘔気・嘔吐の機序は、①オピオイドが延髄の CTZ への直接刺激、②前庭器を介して CTZ を間接的に刺激し、嘔吐中枢に伝わる。③胃前庭部の緊張により運動性が低下して胃内容物の停留が停留が起こり、これが求心性神経を介して CTZ や嘔吐中枢を刺激する、などが考えられている 2)5)。

[対策]

多くの患者はオピオイド鎮痛薬の導入時に嘔気・嘔吐を経験するとその後の服薬をためらう。オピオイド鎮痛薬を開始と同時に予防的に制吐剤も併用する。

オピオイド鎮痛薬による嘔気は、CTZ のドーパミン受容体に作用して生じるため、ドーパミン D₂ 受容体拮抗薬を用いる。プロクロルペラジンが第一選択薬として用いられるが、副作用として眠気、ふらつき、錐体外路症状には注意が必要であり、アカシジア（落ち着きがない状態）にも注意が必要である 6)。

プロクロルペラジンで副作用が強い場合には、中枢性にも末梢性にも制吐作用があり CTZ を抑制し、同時に消化管運動も促進するメトクロプラミドやドンペリドンに変更する。

体動時に嘔気・嘔吐を伴う場合は前庭器官を介して CTZ が刺激されているので抗ヒスタミン薬の投与が有効である。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会 : Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン, 真興交易株式会社医書出版部, 2000

2. SIGN : Control of Pain in Patients with Cancer, 2000, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
3. Derek Doyle et al : Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd. 2003
4. 的場元弘ら : がん疼痛治療のレシピ, 春秋社, 2007
5. John M et al : Management of common opioid-induced adverse effects. 2006 Oct 15;74(8):1347-54.
6. 末永和之、佐野隆信、平岡恵子 : 緩和ケアにおける薬の選び方と使い方 : 制吐剤 : プリンペラン、ノバミン. がん看護 7 : 338-340, 2002

3. 眠気

眠気・傾眠・鎮静は20～60%¹⁾にみられる。オピオイドによる眠気は、投与開始初期や増量時に出現することが多く、3～5日で耐性を生じる。また、モルヒネ投与開始とともに疼痛が緩和され、痛みによる睡眠不足が解消された結果、眠気が強くなることもある。この時の眠気は、名前を呼んだり軽い刺激を与えることですぐに覚醒したりするもので、覚醒後には正常な会話が可能であり、見当識障害や意識混濁を伴わない。オピオイドの眠気に対する耐性は速やかに生じるので、数日以内に自然に軽減ないし消失することが多い。

投与継続中の患者で、突然に眠気や傾眠が認められる場合には、脳転移、尿毒症、肝不全、高カルシウム血症などの電解質異常の要因を除外するべきである。

[対策]

オピオイドを開始して数日以内に眠気が軽減しない場合には、疼痛の有無と眠気の程度を総合的に判断し、オピオイドの減量、オピオイドローテーション、カフェインの併用などの対策をとる²⁾。なお、モルヒネによる眠気・傾眠・鎮静の発現は、活性代謝物であるM6Gが関与することが示唆されていることから、モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルへとオピオイドローテーションを行う。一方、オピオイドによる疼痛の軽減が認められず眠気・傾眠・鎮静が強い場合には、オピオイドが無効な痛みである可能性が考えられるため、眠気が軽減するまでオピオイドを減量し、鎮痛補助薬や非薬物療法の併用を考える。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会 : Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン, 真興交易株式会社医書出版部, 2000
2. Mercadante S, Serretta R, Casuccio A, Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Pain Symptom Manage, 21, 369-372, 2001.

4. 幻覚・幻視

発生頻度は、1～3%と低い。終末期がん患者の約 1/3 に幻覚やせん妄が出現するといわれており、がん患者においてはさまざまな要因を有するため、オピオイド以外の原因を鑑別する必要がある 1)。

[対策]

i) 可能であれば、オピオイド鎮痛薬の減量を行う。

ii) オピオイドローテーションを行う（モルヒネ投与時には M-3-G の作用として現れることがあるので、フェンタニルかオキシコドンにローテーションする 1, 2）。

iii) 薬物治療

経口できる場合は、フマル酸クエチアピン 25mg、リスペリドン 1mg、またはハロペリドール 0.75mg 就眠前の投与から開始し症状の改善の観察。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000
2. 太田孝一：オピオイドローテーション，ペインクリニック 23：397-401，2002
3. 鈴木勉：フェンタニルの薬理学的特性—モルヒネ，オキシコドンとの比較．Cancer Pain フォーラム 3：24-26，2004

5. せん妄

モルヒネで 1～3%との報告されているが、軽度のものまで含めると 20%もあるとの報告がある。せん妄の症状としては、落ち着きの無さ、不安、睡眠障害、イライラなどの前駆症状、短期間に変動する経過、注意の伝導性の低下などを注意する。

がん患者のせん妄は、オピオイド鎮痛薬単独に場合は少なく、様々な要因による相乗作用の結果引き起こされていることが多い。高齢者や全身状態の低下した患者の投与初期にみられる場合がある。また、問題なく継続投与している場合でも、衰弱や腎機能低下に伴って錯乱やせん妄が生じる場合もある。

[対策]

せん妄の原因を総合的に検索し、もし、高カルシウム血症などがあれば、その治療を行う。その上でオピオイド鎮痛薬がせん妄の原因として強く疑われる場合は、可能であれば減量・中止、または、オピオイドローテーションを行うが、除痛のためにオピオイドの減量・中止が不可能な場合は、継続しながらせん妄の薬物治療を行う。

i) 夜間に落ち着きがなく、不眠を訴える場合：

眠剤の増量を考えるのではなく、抗不安薬や睡眠薬などの精神神経用薬の減量または中止も考慮する。

フマル酸クエチアピン 25mg または 5mg、リスペリドン 1mg またはハロペリドール 0.75mg または 1mg の就眠前の投与から開始。必要に応じて1日2～3回に増量する。

ii) せん妄が夜間に激しく睡眠覚醒リズムの障害がある場合：

ハロペリドール 2.5mg または 5mg と塩酸ヒドロキシジン 25mg を就眠前に 30 分で点滴し、さらに中途覚醒した場合には、もう一度同薬物を点滴する。

iii) 終日せん妄の場合：

ハロペリドールを 10～20mg/日持続静注を行うが、ハロペリドール単独で増量した場合は錐体外路症状が出ることもあるため、ミダゾラムの持続静注を併用する。

6. 呼吸抑制

オピオイドによる呼吸抑制は、延髄の呼吸中枢への直接作用によるもので、CO₂ に対する呼吸中枢の反応性が低下し、呼吸数の減少や 1 回換気量の低下が認められる。一般的には、がん疼痛治療を目的としてオピオイドを適切に投与する限り、呼吸抑制の頻度は低く、経口投与時に呼吸抑制を認めることは稀である。ただし、オピオイドを急速静注などの投与方法で血中濃度を急激に上昇させた場合や、鎮痛に必要な量を大きく上回る過量投与を行った場合には起こり得る副作用である。したがって、過量投与とならないように効果を確認しながら投与を行う必要がある。また、痛みそのものがモルヒネの呼吸抑制と拮抗するとされており、痛みの原因に対する根本的な治療の結果、痛みが大幅に減少あるいは消失した場合には、相対的にモルヒネの過量投与の状態が生じるため、呼吸抑制を生じ得る²⁾。呼吸回数の減少が特徴であり、さらに 1 回換気量と分時換気量が抑制される。

[対策]

オピオイドによる呼吸抑制にはナロキソンを少量ずつ投与する。ナロキソンは呼吸抑制⇒鎮静⇒鎮痛の順に用量依存に拮抗する。ナロキシンの効果発現は 1～2 分であり、半減期が 20 分である。呼吸抑制の改善には、激痛や退薬現象を生じないように、呼吸数の回復を確認しながら行う。

ナロキシンの投与方法は、1 アンプル (0.2mg/1mL) を生理食塩水で 10 倍希釈し、1 回 1 mL (0.02mg) を静注する。呼吸数が 10 回/min 以上を維持するように、それ以下になるごとに同じ量を追加投与する。モルヒネ注射薬や即効性経口モルヒネ使用例では 5 時間以上、モルヒネ坐剤では 10 時間以上、徐放剤のうち 1 日 2 回服用の製剤では 14 時間以上、1 日 1 回の製剤では 24 時間以上、フェンタニルパッチでは 17 時間以上の呼吸状態の観察が必要である。鎮痛薬の再開は意識と呼吸状態が平常に戻ったことを確認後、オピオイド鎮痛薬を 1/2 量から再開する。

ナロキソンとナルメフェンは鎮痛効果を減弱させることなく呼吸抑制を改善した。

フィゾスチグミンはオピオイド起因性の呼吸抑制には無効なアンタゴニストである。

フィゾスチグミンはモルヒネの呼吸抑制作用を回復させ、呼吸中枢の CO₂ 感度を還元させ

る。

ケトプロフェンはモルヒネに誘発された呼吸抑制を減らしたが、ベラパミルは影響を及ぼさなかった。

[参考文献]

Ewan McNicol, Nathalie Horowicz-Mehler, Ruth A. Fisk, Kyle Bennett, Maria Gialeli-Goudas, Priscilla W. Chew, Joseph Lau, and Daniel Carr : Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain. Journal of Pain, 2003 Jun;4(5):231-56 (構造化抄録 : No. 16)

7. 口内乾燥・口渇

オピオイドの作用の1つに外分泌腺における分泌抑制がある。そのため、喉が渇くなどの口渇感を訴えることも少なくない。発生頻度は約50%に達する²⁾。がん患者では化学療法や放射線療法による口内炎や、ステロイド薬の投与によるカンジダ症の併発、抗コリン作用の強い薬物の服用や、経口摂取困難な患者の唾液腺の萎縮などが症状の背景に考えられる。

[対策]

i) 唾液腺の分泌促進 (唾液分泌能が残っている患者の場合)

食事を何回かに分けて摂取。

繊維性食品の摂取

キシリトールガムを噛む

果実などで酸味のあるものを摂取

唾液分泌マッサージ、唾液分泌促進薬の投与

ii) 唾液腺の分泌能が残っていない患者の場合

水分と湿度の補給

頻回に水分摂取、刺激物を避け、部屋を加湿し、人口唾液 (サリベート) を使用

口腔乾燥の治療

薬品名	剤形	処方内容	効用
人口唾液 (サリベート)	噴霧	1回1~2秒、1日4~5回	口内粘膜の湿潤
2%重曹水	含嗽	重曹 10g 水 全量 500mL	粘液溶解作用
レモン水	含嗽		レモンによる唾液分泌促進作用