

- 17) Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H : Minimal change oesophagitis : a disease with characteristics difference to erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 21 (Suppl 2) : 19-26, 2005
- 18) Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al : Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis : a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 156 : 1530-1536, 1996
- 19) Chandrasekharan NV, et al : COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesics/antipyretic drug : cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 : 13926-13931, 2002
- 20) 黒木由美子, 石沢淳子, 辻川明子, 他 : 中毒シリーズ 16, アセトアミノフェンによる中毒. *月刊薬事* 32 : 2612-2614, 1990
- 21) Watkins PB, Neil K, Slattery JT, et al : Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily : a randomized controlled trial. *JAMA* 296 : 87-93, 2006
- (2006.10.受付)  
連絡著者 : 吉本鉄介 (社会保険中京病院)

※ ※ ※

## 経口オピオイド鎮痛薬の重要性と オキシコドンが果たす臨床的役割

### ○オキシコドンの副作用とその対策

的場元弘<sup>1)6)</sup> / 国分秀也<sup>2)6)</sup> / 余宮きのみ<sup>3)6)</sup>  
田巻知宏<sup>4)6)</sup> / 吉本鉄介<sup>5)6)</sup>

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター  
がん情報・統計部 がん医療情報サービス室
- 2) 北里大学病院薬剤部
- 3) 埼玉県立がんセンター緩和ケア科
- 4) 札幌南青洲病院緩和ケア科
- 5) 社会保険中京病院緩和ケアチーム
- 6) SCORE-G (がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会)

#### Key Words

オキシコドン、  
嘔気・嘔吐、  
便秘、  
眠気、  
呼吸抑制

オキシコドンは、WHO 方式がん疼痛治療法において、中等度から高度の強さの痛み  
に用いられるオピオイド鎮痛薬である。過去の報告ではオキシコドンは、モルヒネと比べて  
の副作用には大きな差がない。過去の調査ではオキシコドンの開始時にプロクロルペラジ  
ンを併用した群では嘔気・嘔吐の頻度は25%、併用しなかった群では43.3%と報告されて  
いる。オキシコドンはモルヒネと同様に、中枢性に消化管全般の運動抑制と吸収部位の腸  
管壁内での直接作用によって治療が必要な程度の便秘はほぼ必発である。どのような投与  
経路であっても下剤の併用は必須であるが、オキシコドンの投与経路を持続静注または持  
続皮下注に変更することで、腸管レベルでの強い蠕動抑制作用を軽減することも可能であ  
る。眠気は通常は重篤にはならないが、オピオイドが無効な疼痛に対して使用すると重症  
化する可能性があり、呼吸抑制の前駆症状として注意が必要である。

#### はじめに

オキシコドンは、世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) によるがん疼痛治療法の

三段階除痛ラダーの第3段階 (中等度から高度の強さの痛み) に分類されるオピオイド鎮痛薬であり、世界的にがん疼痛治療に対して広く用いられている薬剤である<sup>1)</sup>。

#### Management of oxycodone related side effects

Motohiro Matoba, Hideya Kokubun, Kinomi Yomiya, Tomohiro Tamaki, Tetsusuke Yoshimoto

オキシコドン塩酸塩は、日本薬局方<sup>1)</sup>によると静注などの全身投与での鎮痛作用はモルヒネにやや劣り、コデインに優るとされている。経口投与では代謝を受けにくく生体内利用率が大きいため、経口薬と注射剤の変換が容易である特性を有している。

本邦においては、複方オキシコドン注射液（パピナル<sup>®</sup>注；武田薬品工業K.K.）が1968年9月、オキシコドン塩酸塩徐放錠（オキシコンテン<sup>®</sup>錠；塩野義製薬K.K.）が2003年7月、オキシコドン塩酸塩散（オキノーム<sup>®</sup>散0.5%；塩野義製薬K.K.）が2007年2月からオキシコドン製剤として上市されている。本稿では、過去におけるオキシコドンとモルヒネの副作用の比較についてレビューを行い、さらに現場での副作用対策の実際についても言及していく。

## 1 オキシコドンとモルヒネの副作用の比較

オキシコドンの呼吸抑制作用などは、モルヒネとほぼ同じであるか、やや弱いとされている<sup>2)</sup>。臨床報告では、Brueraら<sup>3)</sup>は、オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を比較した結果、鎮痛効果について有意差は認められず、悪心、鎮静についても両群間で有意差は認められなかったと報告している。また Heiskanenら<sup>4)</sup>は、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、オキシコドン徐放製剤で便秘が有意に多く認められ、モルヒネ徐放製剤で嘔吐が有意に多く認められたと報告している。さらに、Heiskanenら<sup>4)</sup>は、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、疼痛は2群間で差は認められなかったが、肝転移のため肝機能障害が著しく、腎機能が正常な例では、ノルオキシコドン、モルヒネおよび morphine-6-glucuronide (M6G) の血中濃度が高く、オキシコドンよりモルヒネで良好な鎮痛

効果を示したと報告している。また Mucci-LoRussoら<sup>5)</sup>は、オキシコドン徐放製剤とモルヒネ徐放製剤を比較した結果、鎮痛効果は同等であり、副作用発現頻度も同等で、両薬剤ともオピオイドに典型的な副作用であったと報告している。また、オキシコドン徐放製剤はモルヒネ徐放製剤に比べ、痒疹の副作用が有意に少なく、幻覚の副作用はモルヒネ徐放製剤にのみ発現したと報告している。以上のことから、モルヒネ製剤とオキシコドン製剤は、鎮痛効果については同等との報告で一致しているが、副作用については同一の見解が出されていない。

Coletteら<sup>6)</sup>は、オキシコドンとモルヒネの鎮痛効果および副作用について、メタ解析を行っている。その結果、オキシコドンとモルヒネの作用に関する95%CIが小さく、両薬剤間での鎮痛効果、副作用について臨床的な違いが認められなかったと報告している。

各オピオイド鎮痛薬の薬理作用や薬物動態の違いを理解し、患者の病態に合わせた薬剤を選択することで、鎮痛効果の改善や、難治性の副作用を軽減することが可能<sup>7)</sup>である。Mercadanteらの報告<sup>8)</sup>では、あるオピオイド鎮痛薬を投与しても十分な鎮痛効果が得られず、しかもその用量で副作用が通常の副作用対策ではコントロールできない場合は、そのオピオイドの投与法を変更する、または他のオピオイドに変更するなどの対策が考慮されるべきであると結論づけている。事実、モルヒネからオキシコドンへの切り替えを行うことにより、精神症状や悪心、嘔吐の有意な改善がみられたとの報告もある<sup>9,10)</sup>。さらに Kalsoらは二重盲検のクロスオーバー法でモルヒネとオキシコドンの効果を評価したところ、モルヒネ投与例にのみ幻覚が出現したとも報告している<sup>11)</sup>。

代謝・排泄の観点では、モルヒネはほとんど肝臓で代謝され、活性代謝物のM6Gは、鎮痛効果

および副作用に影響すると考えられている。さらにこの M6G は腎臓から排泄されることから、腎機能障害患者には注意が必要であり腎不全患者には使用できない。

一方、オキシコドンもほとんどが肝臓で代謝されるが、モルヒネと異なり主代謝物であるノルオキシコドンに有意な活性がなく<sup>13)</sup>、副代謝物であるオキシモルフォンもオキシコドンの約10倍の薬理活性をもつ<sup>14)</sup>ものの、生成されるのは約1%未満<sup>15)</sup>と極微量であることから、鎮痛効果および有害作用に対する影響はほとんどないと考えられている<sup>16)</sup>。そのため、腎機能障害者にも比較的安全に使用できると考えられることがモルヒネと大きく異なる点である<sup>17)</sup>。

### 1. 嘔気・嘔吐とその対策 (表1)

嘔気・嘔吐は、オキシコドンの導入時に多くみられる副作用であり、十分な対策が講じられないとその後の治療に対するコンプライアンスに大きく影響する。したがって、開始時より予防的な対応が行われるべきである。

オキシコドンの嘔気・嘔吐は、モルヒネと同様に延髄の最後野にあるドパミン (D<sub>2</sub>) 受容体を介するものが主体であり、ドパミン受容体拮抗薬によって予防または治療を行う。モルヒネ開始時にみられるような、めまいを伴うあるいは頭を動かすことなどで誘発される前庭神経を介した嘔気は、ヒスタミン受容体を介していると考えられており、モルヒネの投与によって遊離されるヒスタ

表1. オキシコドンによる嘔気・嘔吐の予防と治療

	作用	一般名	代表商品名	剤形	経口1回量	投与方法	推奨	コメント
開始初期 または 増量時	ドパミン (D <sub>2</sub> ) 受容体 拮抗薬	プロクロルペラジン	ノバミン®	錠・注	5 mg	2~3回	△	錐体外路症状に注意
		ペロスピロン	ルーラン®	錠	4 mg	2~3回	◎	錐体外路症状が起こりにくい
		クエチアピン	セロクエル®	錠・細粒	25mg	2~3回	○	高血糖に注意
		リスベリドン	リスバダール®	錠・細粒・ 内服液	1 mg	頓用	△	内服液は使いやすい
		ハロペリドール	セレネース®	錠・細粒・注	2.5~5 mg	頓用	×	推奨しない。錐体外路 症状必発
		クロルプロマジン	コントミン®/ ウインタミン®	錠・散・注	5~12.5mg	頓用	×	推奨しない。鎮静が強い
	抗ヒスタ ミン薬	ジフェンヒドラミン・ ジプロピリン	トラベルミン®	錠・注	1錠	2~3回	○	注射は効果判定に有用
		ジメンヒドリナート	ドラマミン®	錠	1錠	2~3回	○	
		ヒドロキシジン	アトラックス®	錠・注	10~25mg	頓用	△	眠気、口乾が強い
開始初期 ~継続性	消化管運 動促進薬	メトクロプラミド	プリンベラン®	錠・シロップ・ 注・細粒	5 mg	2~3回	○	D <sub>2</sub> 拮抗薬との併用注意
		ドンベリドン	ナウゼリン®	錠・細粒・坐剤・ ドライシロップ	10mg	2~3回	○	D <sub>2</sub> 拮抗薬との併用注意
		モサブライド	ガスモチン®	錠・散	5~10mg	3回	◎	第一選択

ミンが影響していると説明されてきたが、ヒスタミンの遊離の促進について報告されていないオキシコドンでも、同様の嘔気がみられ、抗ヒスタミン薬が有効であることをしばしば経験する。臨床的にはドパミン (D<sub>2</sub>) 受容体拮抗薬については必須と考えられ、抗ヒスタミン薬は必要に応じて追加されるべきである。

また、オピオイドによる中枢性の消化管運動の抑制などでは胃内容の停滞などが生じやすくなり、嘔気・嘔吐の原因となりやすい。このような原因によるものには、消化管運動促進薬などが効果的である。開始後数日間以上経過してから初発する嘔気や嘔吐の多くは、便秘が重症化していることが多い。

われわれが過去に行った調査では、先行オピオイドの投与がなかった54症例では、オキシコドン徐放錠の開始後7日目までに出現した嘔気・嘔吐を合わせた頻度は、プロクロルペラジン併用では25%、併用しなかった症例では43.3%であった。このうち、開始量で維持された症例での嘔気の頻度は、プロクロルペラジンを併用せずに開始した場合、開始量が10mg/日で37.5%、20mg/日では42.9%、プロクロルペラジンを併用した場合、開始量が10mg/日で12.5%、20mg/日では33.3%であった<sup>18)</sup>。20mgで開始した1例では嘔気・嘔吐のために投与が中止された。嘔気はプロクロルペラジン投与の有無にかかわらず、半分以上がオキシコドン徐放錠の投与開始後24時間以内に発現していた。24時間以降に出現した嘔気は、オキシコドン徐放錠の増量に伴うものがほとんどであった。

この結果から、制吐薬の併用によってオキシコドン徐放錠開始時の嘔気の頻度を低下させることができること、嘔気の頻度は1回5mg (10mg/日)のほうが、1回10mg (20mg/日)に比べて少なく、開始量が多くなると嘔気の頻度が高くなる可能性があることが推察される。このことは、オキシコ

ドン塩酸塩散の初回投与時にも同様の傾向がみられている。

## 2. 便秘とその対策 (表2)

オキシコドンに限らず、経口オピオイドでは治療が必要な程度の便秘はほぼ必発である。消化管の運動抑制はオキシコドン開始直後から始まるため、便秘と診断した時点ではすでに大腸内に相当量の便が停留している可能性が高い。このような場合に、酸化マグネシウムなどを単独で投与しても、すでに大腸内で固くなってしまった便を軟らかくすることはできない。経口オピオイドによる重症の便秘では、まず大腸刺激剤または洗腸などの方法によって、直腸付近に詰まっている便塊を取り除くことを優先する。

経口投与されたオキシコドンは2つの経路で便秘を生じる。1つは中枢性に消化管全般の運動抑制であり、もう一方はオキシコドンの吸収部位である腸管壁内での直接作用である。したがって、経口オキシコドン製剤によって生じた便秘のコントロールが困難な場合には、オキシコドンの投与経路を持続静注または持続皮下注に変更することで、腸管レベルでの強い蠕動抑制作用を避けることが可能になる<sup>19)</sup>。中枢性の作用は残るため、下剤が全く不要になる症例は稀であるが、多くの症例では症状の改善とともに、下剤などの投与量を抑制できる。

## 3. 眠気とその対策 (表3)

通常の肝、腎機能であれば、オキシコドンとモルヒネでは眠気には差がない。特に開始後数日間は眠気や軽い傾眠がみられることが多い。

痛みのために不眠があった場合には、痛みの軽減によって数日程度は睡眠時間が長くなることがある。この場合には日を追って眠気や傾眠の改善がみられる。改善がないまま経過する場合には別

表2. オキシコドンによる便秘の予防と治療

目的	作用	一般名	代表商品名	経口1回量	投与方法
硬さの調節	塩類下剤	酸化マグネシウム	カマ/カマグ	0.5~2 g	分2~3回
			マグラックス <sup>®</sup> 錠/マグミット <sup>®</sup> 錠	500~1,980mg	分2~3回
		水酸化マグネシウム	ミルマグ <sup>®</sup>	1,050~2,100mg	分2~3回
		クエン酸マグネシウム	マグコロール <sup>®</sup>	50 g	頓用
	膨張性下剤	カルメロースナトリウム	バルコーゼ <sup>®</sup>	1.5~6 g	分2~3回
	糖類	ラクツロース	モニラック <sup>®</sup> シロップ/カロリール <sup>®</sup> ゼリー	10~30mL	分2~3回
大腸の蠕動刺激	大腸刺激性下剤	センナエキス	アローゼン <sup>®</sup>	1回0.5~1 g	1日1~3回
		センノシド	ブルゼニド <sup>®</sup> 錠	1~4錠	眠前
		大黄末	大黄末	0.3~0.5 g/回	1日1~3回
		ピコスルファートナトリウム	ラキシベロン <sup>®</sup> 液/錠	5~30滴/2~6錠	
排便刺激	大腸刺激性下剤	ビスコゾル	テレミンソフト <sup>®</sup> 坐薬	1日1~2回	頓用
	複合剤		新レシカルボン <sup>®</sup> 坐剤	1回1~2個	頓用
小腸の蠕動刺激	小腸刺激性下剤	ヒマシ油	ヒマシ油	1回15~30mL	頓用
消化管全体の蠕動刺激	セロトニン受容体刺激薬	モサプリド	ガスモチン <sup>®</sup> 錠/散	15~30mg	分2~4回
	プロスタグランジンE <sub>2</sub> 誘導体	ミソプロストール	サイトテック <sup>®</sup> 錠	4錠	分4回

の原因についても検討するべきである。

モルヒネでは、腎機能障害(24時間クレアチニンクリアランスが30mL/分以下)があると、眠気や傾眠の頻度は高く、程度も強くなるが、オキシコドンでは腎機能低下によりこれらの影響はほとんどみられない。

オキシコドンを開始しても鎮痛効果がみられず、増量によってさらに傾眠が強くなるような一部の症例では、オピオイドが無効な痛み、特に神経障害性疼痛や、長期臥床に伴う筋肉痛などである可能性が高い。このような状態での傾眠は呼吸抑制の前駆症状である場合があるため、治療の妥当性について十分に再検討を行うべきであり、痛みの

訴えだけで増量を繰り返してはならない。オキシコドンが有効な疼痛の場合でも短期間に増量が繰り返された場合には、強い眠気を生じる場合がある。

また、進行がん患者の眠気や傾眠の原因には、脳転移、高カルシウム血症、感染症、水腎症などがあり、オキシコドン以外の原因が隠れていることもあるため常に経過に注意し、変化を捉える必要がある。オピオイドが原因の意識低下であれば、一般的に呼吸数の低下が同時に観察される。呼吸数が正常で頻呼吸であれば、オピオイド以外の原因を優先して考えるべきである。

傾眠が著しい場合には、オキシコドンの投与量

表3. オキシコドンによる眠気の診断

原因	程度
投与直後の一時的な眠気	弱い
痛みが改善して眠れるため、寝不足の解消中であるため	弱い～中くらい
鎮痛効果ははっきりと感じるがなんとなく眠気が持続	弱い
モルヒネが効かない痛みに対して増量を繰り返したため	強い
併用している抗うつ薬、抗てんかん薬などが過剰	中くらい～強い
眠剤が多い、または作用時間が長いものを使用	中くらい～強い

を半分程度に減量し、意識レベルの改善とともに、疼痛の変化についても観察する。

鎮痛が良好で、眠気だけが問題である場合には、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションを行うか、メチルフェニデート（リタリン®）の併用が有効な場合が多い。

#### 4. 呼吸抑制とその対策

オキシコドンはモルヒネと同様に脳幹の呼吸中枢に作用し、二酸化炭素の蓄積に対する呼吸応答を抑制する。呼吸回数が低下しても、「苦しい」という自覚はない。呼吸したいという意思に逆らって呼吸ができないという「抑制」が生じるわけではない。

がん疼痛治療を実施している状況で傾眠が先行せずに呼吸だけが抑制されることは通常ない。鎮痛効果を確認しながらオキシコドンを数日間かけて徐々に増量しても、重症の呼吸抑制が生じる可能性はほとんどない。一方、睡眠中の呼吸回数は多くの例で低下する（8～12回/分程度）。このような場合には、覚醒させてみると、通常の患者と同様に覚醒し、呼吸数も回復する。治療や集中的な観察が必要な呼吸抑制の場合には傾眠を伴っていることが多く、覚醒がきわめて悪く、刺激しても呼吸回数が少ないような場合には呼吸抑制と

して治療する。

呼吸抑制の治療には、オピオイド受容体の拮抗薬であるナロキソンの静注を行う。しかし、オキシコドンの長期投与を受けているがん疼痛患者で、ナロキソンによる過剰な拮抗は、激痛や退薬現象（禁断症状）を生じる可能性がきわめて高い。このため、長期にオキシコドンで疼痛治療を受けている患者では、呼吸数を指標にナロキソンを少量ずつ投与し、鎮痛効果を保った状態で対処することが望ましい<sup>30)</sup>。

#### おわりに

オキシコドンの副作用とその治療について、投与初期に問題になる副作用を中心に概説した。オキシコドン徐放錠は、がん疼痛治療の中心的な薬剤となりつつあり、十分な副作用対策を投与開始と同時に開始することは、がん疼痛患者が安心して疼痛治療を受けるためには必須である。オキシコドンはモルヒネのような腎障害患者における活性代謝物の蓄積などが原因となる傾眠や嘔気・嘔吐を生じる可能性が少ない薬剤であるため、“副作用が少ない”と単純に誤解されがちである。しかし、本稿で述べてきたように、オキシコドンとモルヒネは基本的な副作用の種類や頻度、程度には差がなく、同等の副作用対策で望むべきものと

考えていただきたい。

2007年に策定された、がん対策推進基本計画では、がん治療に携わる医師すべてが緩和ケアの基本知識を習得するように求めている。苦痛の少ないがん療養として、医療用麻薬の副作用対策は必須事項として習得していただきたい。

## 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）。東京、金原出版、1996
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会 編：第十五改正 日本薬局方解説書。群馬、廣川書店、C-836、2006
- 3) 日本薬局方解説書編集委員会 編：第十五改正 日本薬局方解説書。群馬、廣川書店、C-833、2006
- 4) Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al : Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 16 : 3222-3229, 1998
- 5) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 73 : 37-45, 1997
- 6) Heiskanen TE, Ruismäki PM, Seppälä TA, et al : Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 39 : 941-947, 2000
- 7) Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al : Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain : A randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 2 : 239-249, 1998
- 8) Reid CM, Martin RM, Sterne JA, et al : Oxycodone for cancer-related pain : Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 66 : 837-843, 2006
- 9) Ashby MA, Martin P, Jackson KA : Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust* 70 : 454-455, 1999
- 10) Mercadante S : Opioid rotation for cancer pain : Rationale and clinical aspects. *Cancer* 86 : 1856-1866, 1999
- 11) Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al : Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 12 : 182-189, 1996
- 12) Kalso E, Vainio A : Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47 : 639-646, 1990
- 13) Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, et al : Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci* 48 : 2165-2171, 1991
- 14) Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al : Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Ther* 207 : 101-108, 1978
- 15) Weinstein SH, Gaylord JC : Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. *J Pharm Sci* 68 : 527-528, 1979
- 16) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E : Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 64 : 603-611, 1998
- 17) Dean M : Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 28 : 497-504, 2004
- 18) 下山直人：厚生労働省がん助成金による研究報告集。平成17年度15-7がん患者に対する支持療法及び緩和療法の技術の向上に関する研究。
- 19) 加賀谷肇，阿部恵江：緩和ケアにおける便秘の理解とケア。的場元弘 編。東京、インターサイエンス社、2006
- 20) 的場元弘：がん疼痛治療のレシピ（2007年版）。東京、春秋社、2006



*Annual Review*

# 呼吸器

編集 | 工藤翔二 日本医科大学教授  
土屋了介 国立がんセンター中央病院院長  
金沢 実 埼玉医科大学教授  
大田 健 帝京大学教授



中外医学社

2008

*Annual Review 2008*

# 呼吸器

編集 | 工藤翔二 日本医科大学教授  
土屋了介 国立がんセンター中央病院院長  
金沢 実 埼玉医科大学教授  
大田 健 帝京大学教授

中外医学社

2. 口腔ケアと嚥下性肺炎	〈大田洋二郎〉 207
<p>口腔内環境とデンタルプラークそしてバイオフィルム ナーシングホーム内感染肺炎 口腔ケアによるナーシングホーム内肺炎予防 口腔ケア介入の経済的効果 人工呼吸器関連肺炎 口腔ケアによる人工呼吸器関連肺炎予防</p>	
3. 多剤耐性肺結核とその治療	〈佐々木結花 山岸文雄〉 213
<p>MDR-TBにおける日本の疫学, 世界の疫学 多剤耐性結核はなぜ起こりうるか 多剤耐性結核に対する治療 MDR-TBによる潜在性結核感染 (LTBI) の対策 XDR-TB 獲得耐性を生じさせないために</p>	
4. 多剤耐性緑膿菌の院内感染予防	〈吉澤定子 館田一博 山口恵三〉 219
<p>多剤耐性緑膿菌の院内感染対策 多剤耐性緑膿菌の治療</p>	
5. 抗TNF療法と呼吸器疾患	〈山口正雄〉 227
<p>抗TNF製剤と副作用 気管支喘息 COPD 間質性肺炎, ARDS サルコイドーシス Wegener肉芽腫症</p>	
6. 呼吸筋のコンディショニング	〈黒澤 一〉 233
<p>呼吸筋のコンディショニング 呼吸筋力強化 呼吸筋の伸展性, 柔軟性について</p>	
7. 抗がん剤DDS (drug delivery system) の開発	〈松村保広〉 241
<p>EPR効果 国外でのDDS製剤の臨床開発 国内におけるDDS製剤の開発 第2世代のDDS</p>	
8. 医療用麻薬の新しい管理法	〈的場元弘〉 248
<p>病院・診療所における麻薬管理について 薬局における麻薬管理マニュアル 今後の課題 (現場に課された問題)</p>	
9. 在宅緩和医療	〈松本武敏〉 254
<p>厚労省班研究の紹介 在宅医療に関する総論・各論 チームのあり方・組織風土 長崎在宅Drネット 退院支援・調整</p>	
10. がん診療連携拠点病院制度とがん対策推進基本計画—がん対策基本法の成立を含めた我が国のがん対策の動向について	〈武田康久〉 266
<p>がん診療に関する拠点病院制度の歴史およびその背景 がん対策基本法の成立, 施行 がん対策推進基本計画の策定</p>	
索引	274
Annual Review 呼吸器 2007 目次	278

## 8. 医療用麻薬の新しい管理法

国立がんセンターがん対策情報センター  
がん情報統計部がん情報サービス室長 的場元弘

key words opioids, administration, patient self management, cancer pain

### 動 向

2006年12月に麻薬管理マニュアルの改訂が行われ、管理のみに軸足を置くのではなく、利用者である患者の視点に立った改訂が行われた。がん疼痛治療などで医療用麻薬を必要としている患者にとっての利便性の向上が期待されている。

1986年に世界保健機関（WHO）によるがん疼痛治療法が示され、20年以上が経過した。この間、わが国においてもモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル製剤など様々な医療用麻薬製剤が導入され、患者の病態などに応じた製剤の選択肢が広がった。

一方、現場からは医療用麻薬ががん疼痛治療の主軸との認識が広がり、使用頻度が多くなるにつれて、いくつかの問題が提起されるようになった。その多くは、処方や管理の煩雑さに対するもので、「現場での使用の促進」と「管理」という立場の違いによるものと考えられる。

がん疼痛の治療では患者本人にしか自覚できない、「痛み」という症状を対象にしており、適切な鎮痛効果を維持していく上で患者が鎮痛薬を自己管理することは治療の原則である。ところが、多くの医療機関において入院患者の医療用麻薬は病棟や薬局などにおいて管理され、患者の手元に置いて自己管理することは認められてこなかつ

た。たとえば、疼痛増強のための即効性のモルヒネやオキシコドン製剤などが処方されていても、患者が痛みのために鎮痛薬を必要と感じてから、ナースコール～痛みの説明～薬剤部あるいは病棟の保管場所からの薬剤の持ち出し～管理簿への記載～患者への手渡しなど手順を踏む必要があり、速やかな対応とはかけ離れた状況にあった。

今回の麻薬管理マニュアルでは、院内における医療用麻薬の患者の自己管理の問題についても丁寧に答えている。

本稿では、今回の「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」と「薬局における麻薬管理マニュアル」の中から、がん疼痛治療などの臨床現場にとって有用性の高い部分について解説を加え、在宅や入院を問わず、がん患者の苦痛軽減のためにスムーズな処方と運用のための情報の一助となり、なお多くの医療機関で速やかな鎮痛の妨げとなっている「院内ルール」に執着する管理者に対しては翻意をうながしたい。

## A. 病院・診療所における麻薬管理について

### 1. 譲受け（麻薬及び向精神薬取締法第26条・第32条）

麻薬診療施設が麻薬卸売業者の業務所から遠隔地にある場合などは、麻薬を麻薬卸売業者から書留便などの郵送により譲り受けることは差し支えありません。

僻地などの医療機関で、当該医療機関に麻薬を納品している麻薬卸売業者が遠方の場合に、業者からの麻薬製剤の譲渡（受け取り）を書留などの郵送により行うことができるため、どのような地域の診療所でも、医療用麻薬の購入が行いやすくなります。

### 2. 譲渡し（麻薬及び向精神薬取締法第24条）

麻薬施用者は自ら指示をして、診療施設の薬剤師または患者の看護に当たる看護師に麻薬および麻薬処方せんを患者宅に届けさせることができます。麻薬施用者は、患者の病状などの事情により、患者が麻薬を受領することが困難と認める場合には、患者またはその看護に当たる家族などの意を受けた看護または介護に当たる看護師、ホームヘルパー、ボランティアなどに麻薬および麻薬処方せんを手渡すことができます。その際、不正流出防止のため、看護師、ホームヘルパー、ボランティアなどが患者またはその看護に当たる家族などの意を受けた者であることを誓面、電話などで確認し、診察時などには患者が指示どおり麻薬を施用していることを患者または患者の家族などを通じて随時確認してください。

麻薬処方を行っている医師（多くは主治医）の指示で、その診療所や病院の薬剤師または看護師が患者宅に処方された医療用麻薬製剤

あるいはその処方箋を届けることができることが明記されました。

また、患者または看護を行っている家族（直接患者をケアしている家族）の意向に従って、患者の看護や介護を行っている看護師、ホームヘルパー、ボランティアなどが処方された医療用麻薬製剤あるいはその処方箋を受け取ることができます。患者本人あるいは家族に限定されなくなったことで、麻薬の受け取りごとの患者や家族の負担の軽減が期待されます。

### 3. 麻薬の管理、保管（麻薬及び向精神薬取締法第33条・第34条）

麻薬診療施設の麻薬施用者が院外麻薬処方せんのみを交付し、麻薬を保管する予定のない診療施設は必ずしも麻薬保管庫の設置を要しません。ただし、麻薬診療施設内で麻薬を施用する必要が生じ、保管することになった場合は堅固な保管庫を設置してください。

医療用麻薬を扱う診療所や病院において、処方される医療用麻薬がすべて院外処方である場合には、施設内に麻薬保管庫（通称：麻薬金庫）を設置する必要がないことが明記されました。地域の在宅緩和ケアに参加している診療所などでは、院外処方のみで対応している場合の負担軽減が期待されます。施設内で施用する必要が生じた場合にはいまままでと同様に麻薬保管庫の設置が必要です。

病棟や手術室、集中治療室などの緊急に麻薬を施用する場所においては、麻薬を定数保管することができます。

以前は定数保管できる医療用麻薬は注射剤に限定されていましたが、今回の改訂により

内服薬、貼付剤、坐剤も病棟での定数保管が可能になりました。夜間や休日などの日当直での対応によって、医療用麻薬の払い出しや受け取りにかかる時間の短縮が期待されます。痛みのあるまま、薬の到着を待たされるという事態が避けられます。

#### 4. 施用、交付（麻薬及び向精神薬取締法第27条・第30条・第33条）

施用のため麻薬注射剤を在宅患者に交付するに当たって、直接に患者または患者の看護に当たる家族などに交付するときは、薬液を取り出せない構造で麻薬施用者が指示した注入速度（麻薬施用者が指示した量および頻度の範囲内で患者が痛みの程度に応じた追加投与を選択できる「レスキュー・ドーズ」として注入できる設定を含む）を変更できないものにしてください（ただし、看護師が麻薬施用者の指示・監督の下、患者宅で麻薬注射剤の施用を補助する場合にはこの限りではありません）。

在宅ケアにおいて、看護師が医師の指示で注入速度やレスキュー・ドーズなどの設定を変更できることが明記されました。在宅のがん疼痛治療においても、訪問看護師との連携で痛みの評価を行いながら投与量の調節を行うことが可能になりました。

麻薬坐剤は、基本的には経口剤の取扱いに準じますが、入院患者などに対して分割して施用することは差し支えありません。その場合の施用残については、「施用に伴う消耗」として立会者の下で廃棄してください。

医療用麻薬の坐剤はアンバック®坐剤または院内製剤がありますが、分割に際して、正

確な分割が困難であり記録や処理上の問題があるとの指摘がありましたが、分割使用についても差し支えないことが明記されました。高齢者や小児、あるいは副作用などのために投与量を少なくするなどの調節が必要な患者では対応がしやすくなりました。

入院患者に麻薬を交付した際、患者自身が服薬管理できる状況であれば、患者に必要な最小限の麻薬を保管させることは差し支えありません。ただし、病状などからみて患者が服薬管理できないと認めるときは、麻薬管理者は、交付した麻薬を病棟看護師詰所などで保管、管理するよう指示してください。入院患者に交付された麻薬は、患者が麻薬を保管する際には看護師詰所などで保管する場合のような麻薬保管庫などの設備は必要ありません。しかし、麻薬管理者は患者に対して、紛失などの防止を図るため、保管方法を助言するなど注意喚起に努め、服用状況などを随時聴取し、施用記録などに記載するようにしてください。

多くの医療機関で、入院中に処方あるいは入院時に患者が持参した医療用麻薬の自己管理を認めてこなかったため、適切な疼痛治療が行いにくかったとの批判が多かったため、入院時の麻薬の自己管理について明確にされました。自己管理が可能であることに加えて、病状などで自己管理（服薬管理）ができないと認められるときには、との条件で医療用麻薬を病棟看護師詰所などで保管、管理するよう指示する、としています。これ以上の院内ルールを適用する必要はなく、通常の服薬指導が理解でき、薬剤を自己管理して内服を守ることができる場合には、看護師詰所や薬剤部での保管は不用であり、特に疼痛時のレスキュー・ドーズが必要な患者では本人管理が重要な意味をもちます。

入院患者が交付された麻薬を不注意で紛失などした場合には麻薬管理者は麻薬事故届を提出する必要はありませんが、紛失などした状況を患者から聴取して原因を把握したうえで、盗難や詐取などされた蓋然性が高いときは、都道府県業務主管課または保健所にその状況を報告するとともに、警察にも連絡してください。

入院中に医療用麻薬の自己管理を実施する場合に、紛失が問題になります。麻薬事故届は、滅失（薬液などが飛び散って回収不能になった場合など）、盗取、破損、流失、所在不明その他の事故が生じたときに都道府県知事に対して速やかに麻薬事故届を提出することになっています。しかし、患者が自己管理をしていて病院内で紛失した場合には、事故届は不用と明記されました。つまり麻薬管理者に自己としての責任を帰さないという考え方で、しかし、盗難などが起こらないように配慮する必要があるため、患者の自己管理に際しては、テーブルや床頭台などの上に放置することがないようにするなど、患者に対する注意喚起を行う必要があります。また盗取（盗難）の可能性が疑われる場合には、警察への届け出でも必要です。

#### 5. 麻薬の処方せんの交付（麻薬及び向精神薬取締法第27条）

麻薬の処方日数は、基本的に患者の病態、通院の便などを考慮して医師が決める事項です。なお麻薬を施用し始めてから最初の2～3週間や患者の原疾患の悪化が進行する時期においては処方量が一定しないことから、短期間の処方日数とすることが望まれます。

医療用麻薬の処方日数をどの程度にするかについては、各担当医の判断によって行いま

す。各施設内の取り決め（いわゆる院内ルール）が患者の利便性にマイナスの影響がないように注意すべきでしょう。過剰な院内規制が患者の速やかな鎮痛を阻害することは今回の改訂の精神に反します。一方、各担当医は、疼痛コントロールが不安定な状態や病状の変化によって投与量の調節が必要な時期には、過剰な残薬が生じることがないように注意する必要があります。

#### 6. その他

麻薬の処方箋の記入にあたって、同一処方内に複数の規格がある場合に、個々の規格ごとに麻薬処方箋を分けることは、麻薬管理マニュアルでは求めています。たとえば、モルヒネ80mgを朝夕2回の分衛投与を行う際に、MSコンチン錠30mg錠と10mg錠をそれぞれ別の処方箋に分けて記載することは求められていません。また、痛みの状況に合わせて使用されるレスキュー・ドーズの処方回数についても、患者の痛みの状況や速やかな使用を制限することがないように、担当医が判断することです。適切な管理を行うことは重要な事項ですが、管理のしやすさを優先することは、医療現場の麻薬が何のためのものであるかを見失うこととなります。医療用麻薬の処方を煩雑にすることで、痛みの治療に医師が躊躇するような管理は、今回の改訂の精神にそわないものです。

### B. 薬局における麻薬管理マニュアル

#### 1. 譲渡し（患者への交付）（麻薬及び向精神薬取締法第24条・25条）

麻薬小売業者は、患者の病状などの事情により、患者が麻薬を受領することが困難と認める場合には、麻薬処方せんの交付を受けた患者またはその

看護に当たる家族などの意を受けた患者の看護にあたる看護師、ホームヘルパーなどに麻薬を手渡すことができます。その際、不正流通など防止のため、看護師などが患者などの意を受けた者であることを書面、電話などで確認してください。

さらに、患者が交付された麻薬を指示どおり服薬していることを、患者または患者の家族などを通じて随時確認してください。

患者が薬局（麻薬小売業者）から医療用麻薬を受け取る場合に、患者の病状などの事情で患者本人や看護（介護）している家族が受け取りに来ることが困難な場合には、患者あるいは看護している家族の意向に従って、患者の看護や介護を行っている看護師、ホームヘルパー、ボランティアなどが処方された医療用麻薬製剤を薬局で受け取ることができます。受け取りが、患者本人あるいは家族に限定されなくなったことで、麻薬の受け取りごとの患者や家族の負担の軽減が期待されます。ただし、不整な受け取りを防止するために、受け取りの指示が患者あるいは看護している家族の意向によるものかを、文書や電話で確認する必要があります。また、交付時に、服薬状況などについての確認が直接できないため、患者や家族に対して電話などで随時状況の確認を行う必要があります。医療用麻薬の服薬の状況確認は窓口での確認だけでなく、治療経過中に薬剤師が普段から必要に応じて行うべき当然の業務です。

麻薬注射剤を患者に交付するときで、患者または患者の看護に当たる家族などに直接手渡す際には、薬液を取り出せない構造で麻薬施用者が指示した注入速度（麻薬施用者が指示した量および頻度の範囲内で患者が痛みの程度に応じた追加投与を選択できる「レスキュー・ドーズ」として注入

できる設定を含む）を変更できないものにしてください。ただし、患者などの意を受け、さらに麻薬施用者から医療上の指示を受けた看護師が患者宅へ麻薬注射剤を持参し、患者に施用を補助する場合（麻薬小売業者は患者宅へ麻薬注射剤を持参し、麻薬施用者から医療上の指示を受けた看護師に手渡す場合を含む）はこの限りではありません。

在宅の患者さんの麻薬注射剤を渡す場合には、薬液が取り出せない構造のものに充填するなど調剤済の状態、医師が設定した注入速度を変更できないものである必要があります。ただし、医師の指示で看護師が設定の変更をすることは以前からと同様で問題ありません。

処方された麻薬注射剤を薬局から受け取る場合に、麻薬施用者である医師から医療上の指示を受けた看護師はアンプルのまま受け取ることができます。この場合に麻薬注射剤のアンプルを薬局で受け取り看護師が患者宅に持参する場合、薬剤師が患者宅に持参して、看護師に手渡すことができます。この場合、患者さんにかかわる看護師であれば誰でもいいわけではなく、あくまでも医師から医療上の指示を受けた看護師に限定されます。また、看護師以外にアンプルのまま麻薬注射剤を渡すことはできません。

## 2. ファクシミリによる麻薬処方せんの取り扱いについて（麻薬及び向精神薬取締法第27条）

ファクシミリにより送信された麻薬処方せんの処方内容に基づき麻薬の調剤などを開始することは、一般薬と同じようにできます。後刻、実物の麻薬処方せんを受領し、内容を確認してから麻薬を交付してください（患者らが受け取りに来ない場合、調剤前の麻薬として再利用できます。また、



液剤などで再利用できず廃棄する場合は麻薬廃棄届を都道府県知事に提出してください。

医療用麻薬の調剤は、麻薬処方箋を受け取ってから行うとされていましたが、あらかじめファクシミリで麻薬処方箋を薬局に送付して調剤を開始してもらうことが可能になりました。このことで、調剤のための待ち時間が短縮され、患者さん自身が薬剤を受け取る場合でも負担が少なくなります。またご家族や介護を担当する方が受け取る場合にも、患者さんの側を離れる時間を短縮することができます。受け取りに際しては実物の麻薬処方箋の内容を確認してから、お渡しすることになります。一方、ファクシミリで送られてきた処方箋に基づいて調剤された医療用麻薬を患者さんやご家族などが取りに来なかった場合、内服薬や坐剤、貼付剤は調査以前のものとして再利用できます。薬液などで再利用できないものは、麻薬廃棄届を提出して手続きに従って処理する必要があります。

### C. 今後の課題（現場に課された問題）

2007年6月に閣議決定された「がん対策推進基本計画」の全体目標には「がんによる死亡率の減少」とともに「すべてのがん患者およびその家族の苦痛の軽減ならびに療養生活の質の向上」の2点があげられている。全国のがん診療連携拠点

病院はいうまでもなく、がん診療にかかわるすべての医療機関において、この目標は最も尊重されるべき事項である。特に、がん医療において最も長い間十分な対応が取られてこなかった「がん疼痛対策」について、各医療機関は最大限の配慮を行うべきである。がん対策基本法第十六条では、疼痛の軽減が早期から行われることを求めており、法令によってこのようなことが求められなければならない現状があることを再認識するべきである。

法整備と基本計画によって方向性は定まり、医療用麻薬についての取り扱いについても、患者中心の大きな改訂が行われた。患者の苦痛軽減のための医療用麻薬の使用について、さえぎるものは排除された。

現場の医師は、いままでの「麻薬は使いにくい」という考えを捨て、もし現場での障壁が残っていれば是非声を上げていただきたい。医療機関の現場において医療用麻薬の取り扱いにかかわる管理者が患者の痛みを知り、今後の現場のあり方に対して、どのように舵を切るか、がん患者や家族そして多くの国民が見守っている。

### 文献

- 1) 病院・診療所における麻薬管理マニュアル。厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課。平成18年12月。
- 2) 薬局における麻薬管理マニュアル。厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課。平成18年12月。

## がん拠点病院の配置シミュレーションに関する研究

宇田 淳, 河口 豊, 佐能 孝

広島国際大学 医療福祉学部 医療経営学科

【目的】本研究の目的は、国保レセプト（住民側）から、がん患者の受療行動を把握し、次いで、がん拠点病院のレセプトデータ（施設側）を解析し、がん患者の診療圏域を把握する。そして、がん拠点病院の配置状況について地理情報システム（GIS）を用いたシミュレーション手法により、評価する方法を検討・開発することである。

【方法】国保レセプト（住民側）から、がん患者の受療行動を分析し、地域特性を解析する。次いで、がん拠点病院の特性を解析する。次いで、レセプトデータを補完するために、レジメン資料、院内がん登録とレセプトを組み合わせ、精度向上を図る。18年度に検討した各種因子を、統計データ等あるいは調査実施により入手し、GISシミュレーションモデルに実装する。

【結果】国保レセプト等の資料により、新生物の患者受療行動を分析した結果、入院患者についてみると、愛知県では、尾張中部医療圏の悪性新生物患者の9割が名古屋医療圏に依存、特に婦人科系では、名古屋医療圏が全県をほぼ100%の患者を受け入れている。広島県では広島医療圏への隣接地域からの依存度が高い。特に広島西医療圏の3割の患者が広島医療圏を受診している。広島医療圏北部（旧サブ医療圏）では、がん拠点病院指定外病院を主に受診している。白血病、悪性リンパ腫は、全圏域より広島赤十字・原爆病院を受診している。福岡県では、福岡・糸島北九州、久留米の医療圏に対して、飯塚、八女・筑後医療圏を除く医療圏が、依存している。高知県では、医療圏と医師の分布、医師と医療機関の偏在（中央医療圏に県内医師の80%）の影響が顕著であり、中央医療圏へ集中している。域医療需要は、圏域内では医療圏域内ならびに周辺地域の医療施設の分布は、受療行動を階層的に構成させていることが判明した。がん拠点病院は、いずれも日常の医療行為と新生物の医療行為に相関があること、がん拠

点病院の診療行為は、一律とは言えないことが、判明した。広島県を事例として、国保レセプトと患者調査について、患者動態を検討したところ、受療動向は、同一と見なすことができる。しかし、いずれも詳細に動態を把握できない。そのため、保管資料としてDPC資料を利用したところ、様式1号を見る限り、その記載に整合性のないものも多く、がん資料収集には、現時点としては、適さない。一方、院内がん登録とレセプトを組み合わせたとところ、患者受療動態の解析の精度を高めることができるものと期待された。

【結論】域医療需要は、圏域内では医療圏域内ならびに周辺地域の医療施設の分布は、受療行動を階層的に構成させていることが判明した。がん拠点病院は、いずれも日常の医療行為と新生物の医療行為に相関があること、がん拠点病院の診療行為は、一律とは言えないことが、判明した。広島県を事例として、国保レセプトと患者調査について、患者動態を検討したところ、受療動向は、同一と見なすことができる。しかし、いずれも詳細に動態を把握できない。そのため、保管資料としてDPC資料を利用したところ、様式1号を見る限り、その記載に整合性のないものも多く、がん資料収集には、現時点としては、適さない。一方、院内がん登録とレセプトを組み合わせたとところ、患者受療動態の解析の精度を高めることができるものと期待された。

各部位別に見た場合の受療動向の違いなどが浮き彫りになり、がん診療の均てん化を進めるにあたり、レセプトデータの分析は有用な資料を提供できることが確認された。

本研究は、平成18～20年度厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業「がん拠点病院の配置シミュレーションに関する研究（18181201）」の研究の一部である。

キーワード：がん診療連携拠点病院、施設計画、シミュレーション