

表1 がんを含む在宅緩和ケア・看取りの医師実施研修が可能であるかどうかと看取り数との関係

看取り数	A:可能 (72件)	I:将来は可能 (20件)	現在は困難 (54件)
0	2	1	2
1~5	7	8	26
6~9	8	3	9
10~19	23	6	9
20~29	10	1	5
30以上	22	1	3
計	72	20	54

緩和ケア・看取りの研修の可能性のそれぞれの項目と、看取り数(0~19人、看取り数20人以上)に、 $\chi^2$ 乗検定で有意差が認められる

(国立長寿医療センター在宅医療推進会議アンケート調査  
(平成19年度報告))

## II 診療所が教育活動を行うことの重要性

筆者は、診療所が教育を行うことは重要と考える。それは、「プライマリ・ケアの本質は診療所にある」からである。生活者としての患者やその背景を知ることは、病院の研修では容易ではない。「診療所」や「自宅」という空間が、「人間としての患者」に遭遇する場を切り開くのである。また、研修医や学生は、医療が一医療機関で完結するものではなく、連携によって成り立つこと、診療所も病院も、それぞれは不完全であり、相補的に機能することで医療システムが維持されることを学ぶ。

「研修指導は指導医にとって負担」、「多忙な開

に関する部会」(略称「人材養成部会」)を担当している。同部会では、機能強化部会と合同で、在宅療養支援診療所の機能を知るためのアンケート調査を実施した(表1)。そして、看取りを活発に行う在宅療養支援診療所では、教育の能力や意欲もあることがわかった。つまり、看取りを行う「本来の」在宅療養支援診療所は、教育も可能であるということである。

業医は教育できない」という言葉をよく聞く。しかし、上記データは必ずしもその言葉を支持しない。むしろ、「活動性があり、看取りなどを積極的に行う「多忙な診療所」が教育能力と意欲を持つ」が、おそらく真実である。また、研修医は診療行為が可能である。研修医に指導医が行うべき労働の一部を行ってもらえば、その分指導医は時間を捻出できる。むしろ、「指導医コンサルテーションで研修医に労働してもらう」ノウハウを指導医が身に着ければよい。そうすれば、指導のための時間は必然的に生まれる。

## III 教育診療所としてのあおぞら診療所

あおぞら診療所の源泉は、和田、川越、前田の卒後研修に関する意識に始まった。当時、研修医だった3人は、それぞれが経験している研修を語り合い、体験や発見したことを後輩医学生や医師達に伝え、医師養成の仕組みが改善され、ひいてはわが国の医療がよくなって欲しいという気持ちを文章にしてみた。それが、日野原重明先生の目に留まり、「初期プライマリケア研修」(医学書

院・現「君はどんな医師になりたいのか」という書に結実した。その書の内容の中心が「主治医」の思想である。また、この書には、現在の新臨床研修制度の輪郭が描かれている。その意味で、われわれは現研修制度の提唱者の一群でもある。

「病気のみでなく、患者の人生や生活まで責任をもって付き合える医師とはいかなるものか?」を問い続け、われわれがほぼ経験十年になった

頃、「主治医」の思想を実践し、実験するフィールドが議論の焦点となった。そして、2年にわたる討論の末、「あおぞら診療所」を開設した。われわ

れの源泉は、「より人間に近い医療を実践する」ための研修システム構築の議論にあり、あおぞら診療所は最初から「教育診療所」として出発した。

## IV あおぞら診療所の沿革

われわれの医療法人財団「千葉健愛会」は、千葉県松戸市内に2診療所を経営する。あおぞら診療所(上本郷)は、平成11年4月1日に開設し、現在、常勤医師2人、非常勤医師4人、研修医1人、常勤看護師6人、非常勤看護師2人、医療ソーシャルワーカー1人、そのほかの人員で構成される。あおぞら診療所(新松戸)は、平成16年11月1日に開設し、常勤医師4人、非常勤医師2人、研修医1人、常勤看護師7人、非常勤看護師3人、

理学療法士1人、医療ソーシャルワーカー1人らで構成される。あおぞら診療所(新松戸)は、千葉県指定「中核地域生活支援センター」を併設する。

2診療所をあわせて、現在、460人程度の方に在宅医療を実施している(表2)。また、それぞれが在宅療養支援診療所としての24時間対応の能力を有し、その24時間対応には研修医も参加している。

表2 あおぞら診療所在宅患者死亡者統計

		あおぞら診療所上本郷	あおぞら診療所新松戸	計
在宅患者数	平成19年10月現在	229	223	452
死亡者数	平成17年1月～平成19年10月	178	203	381
がん死亡数	平成17年1月～平成19年10月	74	99	173
自宅死亡数	平成17年1月～平成19年10月	113	92	205
自宅死亡率(%)	平成17年1月～平成19年10月	63%	45%	54%
がん自宅死亡数	平成17年1月～平成19年10月	53	63	116
がん自宅死亡率(%)	平成17年1月～平成19年10月	72%	64%	67%
非がん自宅死亡率(%)	平成17年1月～平成19年10月	53%	29%	41%

## V あおぞら診療所で行う教育活動

あおぞら診療所は、東京医科歯科大学医学部付属病院、虎の門病院、みさと健和病院、新松戸中央病院の臨床研修関連施設として、研修医教育を実施している。地域医療・保健研修では標準研修期間は3ヵ月であるが、現実には、研修医一人当たり2ヵ月で実施している。平成17年度は、東京医科歯科大学8人、虎の門病院12人、みさと健和病院1人の計21人が研修した。平成18年度は、東京医科歯科大学12人、虎の門病院11人、みさと健和病院1名の計24人が研修を行った。

また、東京医科歯科大学医学部(総合診療部)、

順天堂大学医学部(公衆衛生学)、平成帝京大学看護学部(地域看護学)の学生実習施設である。学生実習は一週間以内が圧倒的に多い。また、休暇を利用しての自主的な学生実習に関しては、医学部・看護学部そのほかの医療系学生実習を随時受け入れている。

そのほか、臨床研修修了者、開業希望医師の研修希望も受け入れる。県や国の行政担当者、専門家の研修依頼も多く、そのつど調整しながら受け入れている。

## VI あおぞら診療所における地域医療・保健研修

われわれが行っている地域医療・保健研修について述べる(表3)。

### 1 オリエンテーション

まず、指導医とともに患者の自宅に何うにあたり、「自宅に入るときに研修医(学生)は荷物を持つ」よう指導する。これは、労働力を期待するよりは、研修医(学生)が、患者やご家族から見て、By-standerのように見えないためである。また、基本的に、自分のかばん(とくに華美なもの)は持たないようにさせる。玄関で靴をそろえるようにする。自宅内には「見てほしいものと見てほしくないもの」があり、飾ってあるものは見てもよいが、見てほしくない部屋などは見ないように指導する。「自宅内では低い姿勢を保つ」ようにし、患

表3 あおぞら診療所における地域保健・医療研修の到達目標

- 定期往診を通じて「生活者」としての患者を知る。
- 生活の場で患者・家族と信頼関係を構築し、円滑に診療を継続する素養を養う。
- 患者の家族背景を理解し、家族のサポートを行うことの重要性を学ぶ。
- 定期往診を通じて、病状の安定した患者の自宅での医学的管理の基礎を身に着ける。
- 自宅での経管栄養、尿道カテーテル管理、人工呼吸器管理などを学ぶ。褥瘡や痴呆、神経難病など在宅診療に特有な疾患の基本的な診療能力を身につける。
- 急性疾患をもつ在宅患者の往診を行い、自宅のできる限られた医学的手段を用いて適切な診断を下し、治療を行ったり、入院適応の判断を指導医とともに経験する。
- 訪問看護師・訪問薬剤師やその他の職種との連携を経験する。
- 通所サービスやショートステイなどの在宅サービスの実態と適応について学ぶ。
- 介護保険制度、身体障害者福祉制度などの基礎的な制度活用について学ぶ。
- 時間が許す限り「最期まで自宅で生きる」希望実現としてのターミナルケアを経験する。
- 在宅医療においては、患者の自己決定権に基づき、延命治療の放棄という側面がありうることを理解する。

者のいる居室内では、基本的には「床に座る」ように指導する。また、居室内では、自分のメモを取することは許さず、カルテなど治療に関連する書類のみ記載させる。

これらは、患者やその家族から見て、「好ましい印象を与えつつ診療を行う」ための非言語コミュニケーションのトレーニングでもある。

### 2 研修リスク管理

すべての医師は不完全であるが、とくに研修医は未熟であり、「患者に害を与えない」ことが最も重要である。われわれは、研修医が「未体験ゾーン」に遭遇したときや、研修医が「失敗したと感じた」ときには、すべて「その場で、リアルタイムに、指導医に相談する」ことを強く研修医に要請している。また、指導医が電話でコンサルテーションを受けるシステムを意識的に構築している。また、研修医が指導医と離れて診療行為を行うときには、必ず熟練した看護師を同行させ、常勤医が、基本的に30分以内に駆けつけられる場所に存在するようにしている。

また、すべての自動車にアンビューバックを常備し、すべての医師・看護師かばんに、エピネフリン簡易注射セットやステロイド注射液を常備し、アナフィラキシーショックなどの不慮のトラブルに円滑に対応できるシステムをもつ。医療事故遭遇に際しては、事故対応に専念する「事故対応管理職」を即座に発生させて、対応するシステムを有する。また、自動車事故を研修医が起こすことを防ぐために、研修医には勤務時間内での(診療用)自動車の運転を禁じている。

### 3 がん患者の副主治医

研修医は、研修開始直後に導入されるがん患者

を、機会が許す限り、1~3人受け持つ、当該患者に関しては在宅医療導入面接にも参加する。そして、指導医にコンサルテーションしながら、週に2~3回(あるいはそれ以上)訪問して治療を行う。また、本人や家族への主治医の説明に同席する。状態悪化の際には、宿泊施設に泊まるなどして対応する。当院での末期がん患者生存期間中央値は30日前後であり、研修医は、機会に恵まれれば、1~2人の患者を看取るまでの治療を経験できる。

#### 4 熟練した看護師と患者訪問

研修後半では、熟練した看護師同伴で、「在宅患者に対する訪問診療(定期診察)の経験」を行う。これは、「看護師に相談しながら業務を行う」トレーニングでもある。診療時に、わからないことは、「その場で」指導医に電話相談して解決する。必要に応じて、同日内あるいは翌日に指導医が当該患者を診察して、経過をチェックする。

#### 5 臨時往診対応・緊急入院実施研修

臨時対応の経験を行う。臨時対応が必要なとき、「医師が往診する前に看護師訪問を実施する」ことがあるが、この研修は「看護師訪問に研修医が同行する」形態と考えることもできる。その意味で、患者に対するリスクは非常に低いと考える。この場合も、研修医に同行するのは熟練した看護師とする。

研修医は、現場に到着後、診察したうえで、全例を指導医にその場でコンサルテーションする。急性期治療が必要であれば、その場で開始する。また、入院が必要な場合には、入院マネジメントを指導医とともにやり、簡潔明瞭な紹介状を記載するトレーニングもあわせて行う。

研修医は、それまで、常に「入院を受ける側」であったのが、入院マネジメントの体験で「入院させる側」を経験する。このことは、大きな思考の

変換を研修医にもたらすようで、この体験により、研修医は「入院させる側の事情や論理」を理解できるようになる。

#### 6 夜間あるいは休日のファーストコール研修

また、在宅療養支援診療所の本質である「24時間対応」の経験も、重要な研修である。研修医は、ファーストコール当番日には宿泊施設に宿直し、患者あるいは家族からの電話連絡に対応する。電話連絡を受けた研修医は、指導医に全例をコンサルテーションし、必要に応じて、訪問を決定する。訪問が必要な場合には、熟練した看護師と訪問する。

#### 7 ポートフォリオ作成研修

図4のポートフォリオを研修医に毎日夕刻に記載させる。これは、自分がその日に遭遇した患者に対する対応を振り返り、定着させたり、更なる学びにつなげる自己学習ツールである。このポートフォリオは、随時指導医に見せて討論する。討論することで、体験が深まり、自分の行為の問題点を明らかにでき、何を今後勉強すべきかも明確にできる。

#### 8 「Most Impressive Case Report」の記載とプレゼンテーション

研修医は、研修期間中に診療した患者のうち、最も印象に残った患者を一人選び、「Most Impressive Case Report」を作成する。たとえば、末期がん患者の例では、在宅医療における臨床経過、実際に行われた緩和ケアについての記載・考察、本人やご家族の意思と医療者のかかわりによるその変遷、自宅に最期までいられるサポートの具体的手法、訪問看護連携および介護保険活用を含めたチーム医療、などを記載する。この「Most Impressive Case Report」は指導医と討論しながら

① 今日気づいたこと、経験したこと	② 今日うまく行かなかったこと、失敗
③ 今の気持ち	④ 今後学びたいこと、希望

図4 あおそら診療所で使用しているポートフォリオ書式

ら作成し、最終週月曜に職員の前でプレゼンテーションし、討論する。

## 9 ペーパーワーク

研修医は、上記のような実地体験を行いつつ、書類等を記載するトレーニングを行う。新患サマリ作成、(入院時の)紹介状作成、介護保険制度の主治医意見書、訪問看護指示書、訪問薬剤指導にかかる情報提供書などを、受け持ち患者や遭遇する患者に即して記載する。場合によっては、身体障害者手帳交付のための診断書、あるいは障害年金診断書、生命保険給付用の診断書の下書きなどを行う。

## 10 指導医によるレクチャー

研修医は、その主体性に応じて指導医と日時を

### おわりに — 教育を通じて「指導医を教育」する —

研修医や学生を教育することは、われわれ自身が学びを深めることでもある。実践的知識や技能を学ぶ場合、「習いなさい、次に自分でやってみなさい、そして人に教えなさい」といわれる。人に教えるには当該知識や技能をマスターしている

表4 講義内容

- 在宅医療概論 ①(川越)  
在宅医療概論 ②(和田)
- プライマリケア概論と「主治医」論(川越)  
介護保険概論(和田)
- 小児在宅医療(前田) 東洋医学(北田)
- 在宅療養で頻度の高い病態とその対処(川越)
- 診療報酬制度の概要(川越)  
行動変容とチーム医療(川越)
- 患者中心の医療とNBIM(川越)

調整し、レクチャーを受ける。表4に講義内容をまとめた。これらをすべて受ける研修医は皆無で、研修医の志向に応じ、その2~3回を受けることが多い。また、研修医から特定項目のレクチャーのリクエストがあれば、それを行うこともある。

のみならず、適切に言語化する必要があり、人に教えることで私たちの知識や技能が完成するともいえる。

研修医を受け入れるために、院内リスク管理を含めたさまざまなシステム構築が必要になる点も

大きなメリットであり、学びでもある。研修医や学生のために、カンファレンスや抄読会や、学習設備や書籍を整備することは、ひいては、医療水準の向上にも資する。のみならず、「研修医や学生から」直接学ぶことも多い。また、研修者の存在は、われわれが実施する医療を批判的に見てく

れる第三者がいることでもある。

この意味で、研修医や学生の方々にきてもらうことは、われわれが成長する材料を与えてくれていることでもある。今後も、若い人たちとともに学び続けたいと思う。

＜特集＞第19回日本在宅医療学会学術集会

## 在宅医療現場での気道障害に対する抗コリン剤の臨床効果に関する研究

遠藤 光洋 戸谷 剛 松本 務 前田 浩利 和田 忠志\*

[Jpn J Cancer Chemother 35(Suppl 1): 19-21, December, 2008]

Clinical Effectiveness of Anti-Cholinergic Agents for Respiratory Impediment in the Home Palliative Care Setting: Mitsuhiro Endo, Takeshi Toya, Tsutomu Matsumoto, Hiroto Maeda and Tadashi Wada (Aozora Clinic Shinmatsudo)

### Summary

Dyspnea is one of the most common problems we encounter in the palliative care setting of patients with life-threatening illness including malignancy. Dyspnea is considered especially a troublesome symptom in the management of in-home hospice care services. We examined effects of anti-cholinergic agents against such symptoms associated with dyspnea in patients with serious illness treated at home. The effectiveness was observed in 51% of patients who were given anti-cholinergic drugs. According to the outcome of this study, anti-cholinergic drugs may be effective for alleviating the suffering of terminally-ill patients due to dyspnea. Further investigation would be expected to clarify the usefulness of anti-cholinergic agents in the field of palliative care. **Key words:** Dyspnea, Palliative care, Anti-cholinergic agents

**要旨** 末期がんや老衰関連疾患患者の緩和ケアにおいて、気道分泌物による呼吸困難は明確な解決法がなく、在宅医療の現場において大きな課題となっている。今回われわれは、このような呼吸困難に対する抗コリン剤投与の効果について検証を行った。主治医が判断した効果については、対象者全体では有効18例(51.4%)、無効5例(14.3%)、不明12例(34.3%)であった。このうち、がん患者20例については有効8例(40.0%)、無効4例(20.0%)、不明8例(40.0%)で、非がん患者15例中有効10例(66.6%)、無効1例(6.7%)、不明4例(26.7%)であった。抗コリン剤使用によって、終末期における苦痛の主要症状の一つである呼吸困難の改善が期待でき、また緩和ケアでも活用できる可能性が示唆された。

### はじめに

抗コリン剤はその特性上、気道分泌物を抑え、気管支平滑筋を弛緩させる作用から、慢性閉塞性肺疾患(COPD)における呼吸障害などに用いられている。在宅医療の現場では、終末期患者の呼吸苦症状に症状緩和を目的として投与されることがある。しかし、その臨床効果は今のところ明確ではない。当院では、呼吸障害を有する患者に対し抗コリン剤投与を試みており、その効果についてレトロスペクティブに検討した。

### I. 方法

当院で訪問診療を行い、2005年4月から2008年7月22日までに居宅で死亡した患者35例を対象とした。そのうち、死期に近いと推測され、かつ呼吸困難を有する患者に抗コリン剤を使用した。また基礎疾患により、末期がんおよび非がん疾患の患者について、それぞれデー

タ収集を行った。使用した抗コリン剤の種類は、アトロペン®(イプラトロピウム臭化物水和物)、テルシガン®(臭化オキシトロピウム)、ハイスコ®(臭化スコポラミン)であった。情報は、診療録からレトロスペクティブに収集した。項目としては、患者の年齢、原疾患、抗コリン剤使用の原因疾患、抗コリン剤使用時の臨床像、使用した抗コリン剤の種類、投与量、投与期間、主治医による効果についての評価、抗コリン剤使用時の併用療法の有無(ステロイドやオピオイドの使用など)、既存の(COPDなどでの)抗コリン剤使用の有無を設定し、情報収集を行った。

### II. 対象者属性

35例の対象者のうち、男性14例、女性21例。年齢分布は10歳未満から90歳以上までの幅広い年齢層の患者であった(図1)。患者の原疾患としては、がん23例、非がん12例であった(表1)。また、対象者に行われて

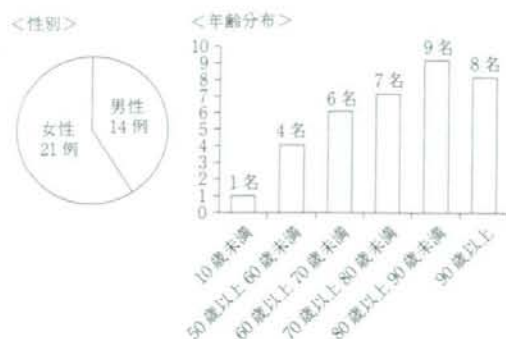


図1 対象者属性  
検証可能なカルテは35例。

表1 がん、非がんの内訳

	がん	非がん
乳がん	4	老衰 10
肺がん	5	心不全 3
大腸がん	4	脳梗塞後遺症 2
胃がん	1	認知症 3
膀胱がん	2	老衰のみ 2
婦人科	2	慢性気管支炎 2
脾臓がん	2	ALS 1
咽頭がん	2	血管炎 1
脳幹部腫瘍	1	合計 12
合計	23	

表2 対象者に行われていた治療内容

	がん	非がん	計
ステロイドの使用	20	11	31
オピオイドの使用	15	1	16
在宅酸素療法の導入	16	6	22
人工呼吸器の使用	0	0	0
気管切開	0	1	1

いた治療内容としては、ステロイドの使用が31例、オピオイドの使用が16例、在宅酸素療法（home oxygen therapy: HOT）が22例などであった（表2）。

### III. 結 果

気道分泌物による呼吸困難の緩和ケア目的で使用した抗コリン剤の有効性を、診療録記載上の主治医の有効性の評価により判定した。また、診療録の読み取りについては、その過程で適宜主治医に直接確認した。抗コリン剤使用から効果判定までに要した期間（中央値）は、対象者全体で2.0日、がん患者、非がん患者ともに2.0日であった。また、抗コリン剤使用開始から死亡までの期間（中央値）は、対象者全体で11.0日、がん患者8.5日、非がん患者25.0日であった（表3）。主治医による

表3 使用から効果判定までの期間

	平均期間 （日）	中央値 （日）
抗コリン剤使用から死亡まで	94.6	11.0
がん	54.0	8.5
非がん	163.2	25.0
使用開始から効果判定まで	5.0	2.0
がん	3.5	2.0
非がん	7.4	2.0

有効性の効果判定については、対象者全体では有効18例（51.4%）、無効5例（14.3%）、不明12例（34.3%）であった。このうち、がん患者20例については有効8例（40.0%）、無効4例（20.0%）、不明8例（40.0%）で、非がん患者15例中有効10例（66.6%）、無効1例（6.7%）、不明4例（26.7%）であった（表4）。薬剤別の効果に関してはテルシガン<sup>®</sup>で有効が7例（50.0%）、無効3例（21.4%）、不明4例（28.6%）、ハイスコ<sup>®</sup>では有効10例（55.6%）、無効1例（5.6%）、不明7例（38.8%）、アトロVENT<sup>®</sup>では有効1例（33.3%）、無効1例（33.3%）、不明1例（33.3%）であった。

### IV. 考 察

終末期医療における症状緩和に関し、疼痛コントロールについては多くの知見があり、様々なアプローチが存在するが、呼吸困難に対する明確な解決方法は確立されているとはいえない。欧米では、気道分泌に対する抗コリン剤が試みられており、死前喘鳴に対し使用する抗コリン剤として臭化スコポラミン投与の報告が多くあり、気道分泌よりも唾液分泌の減少に有効であったとの報告もある<sup>1-6)</sup>。一方本邦では、同様の目的で臭化スコポラミン含有の軟膏塗布の報告<sup>7)</sup>などが少数あるのみである。イギリスでは Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland (APM) により、その効果についての総括文書もだされている<sup>8)</sup>。イギリスの National Health Service (NHS) ホームページでは、がん患者の緩和ケアにおける気道分泌物に対する抗コリン剤の有用性が紹介されている<sup>9)</sup>。わが国においては、抗コリン剤は慢性気管支炎などに保険適応があるが、緩和ケア目的に使用することは一般的ではない。

さて、在宅医療の現場では、特に非がん患者の終末期において、呼吸困難は最もコントロールの難しい症状の一つと考えられる。たとえば、平原佐斗司が行った在宅医療現場での非がん患者緩和ケアに関する多施設研究<sup>10)</sup>において、非がん患者臨終期における苦痛で最も頻度の高いものが呼吸困難であることが明らかにされている。これらをかながみると、抗コリン剤投与の有効性が



表 4

薬剤別効果 (主治医による判定)				
	有効	無効	不明	計
テルシガン <sup>®</sup>	7 (50.0%)	3 (21.4%)	4 (28.6%)	14
がん	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	6
非がん	5 (62.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	8
-----				
	有効	無効	不明	計
ハイスコ <sup>®</sup>	10 (55.6%)	1 (5.6%)	7 (38.8%)	18
がん	6 (46.1%)	1 (7.8%)	6 (46.1%)	13
非がん	4 (80.0%)	0	1 (20.0%)	5
-----				
	有効	無効	不明	計
アトロベント <sup>®</sup>	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3
がん	0	1 (100%)	0	1
非がん	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	2
-----				
抗コリン剤の効果 (合計)				
	有効	無効	不明	計
全症例	18 (51.4%)	5 (14.3%)	12 (34.3%)	35
がん	8 (40.0%)	4 (20.0%)	8 (40.0%)	20
非がん	10 (66.6%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	15

確立されることの重要性は、極めて大きいと考えられる。今回の研究で、終末期における気道分泌物による呼吸苦の改善に対し、抗コリン剤の有効性が示唆された。今回は主治医の評価によったが、今後は分泌物の量、患者の訴えなど、効果をその内容まで詳細に検討することも必要と思われる。当院での研究においても、有効性では臭化スコポラミン (ハイスコ<sup>®</sup>) が最も優れていると考えられた。しかし同剤は副作用などの点から使用しにくいという欠点がある。今回の研究に関しては、ハイスコ<sup>®</sup>の使用によって治療を中断するような副作用の出現は認められなかった。今後は、薬剤を単一にして評価するか、もしくは薬剤の効果の差が明らかになるようなデザインをして研究を行う必要があると考える。

### 結 語

わが国の人口構成の高齢化に伴い、在宅緩和ケアのニーズはますます高まることが予想される。抗コリン剤使用によって、終末期における苦痛の主要症状の一つである呼吸困難の改善が期待できる可能性がある。現在抗コリン剤の保険適応は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などに限られているが、緩和ケア目的での使用も有用であると示唆される。

本論文は第19回日本在宅医療学会学術集会において発表した。

### 文 献

- 1) Hugel H, Ellershaw J and Gambles M: Respiratory tract secretions in the dying patient: a comparison between glycopyrronium and hyoscine hydrobromide. *J Palliat Med* 9:279-284, 2006.
- 2) Käss RM and Ellershaw J: Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 26:897-902, 2003.
- 3) Bennett M, Lucas V, Brennan M, et al: Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 16:369-374, 2002.
- 4) Back IN, Jenkins K, Blower A, et al: A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 15:329-336, 2001.
- 5) Wildiers H and Menten J: Death rattle: prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage* 23:310-317, 2002.
- 6) Bennett MI: Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 12:229-233, 1996.
- 7) 久島和洋, 泰川恵吾, 曾我幸弘・他: スコポラミン混合軟膏の使用経験について. 第10回日本在宅医学会大会抄録集, 2008, p98.
- 8) Task Group for the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland (APM): What is the evidence to support the use of anti-muscarinic drugs in the management of death rattle?. BRIEF REPORT, 2005, p12.
- 9) Topic Review on Palliative cancer care—secretions Noisy respiratory secretions Version 1.0, issued May 2007. <http://www.cks.library.nhs.uk>
- 10) 平原佐斗司, 奇原 実, 木下朋雄・他: 非がん疾患の在宅ホスピスケアの確立のための研究. 2006年度在宅医療助成 勇美記念財団助成. <http://www.zaitakuiryo-yuumizaidan.com/>

## オキシコドン

有賀悦子

国立国際医療センター戸山病院 緩和ケア科

## 要 旨

がん性疼痛に用いるオピオイドの一つ、オキシコドンは、 $\mu$ 受容体作動薬である。CYP2D6とCYP3A4で肝代謝を受けるが、生物学的利用率は60～87%と高い。副作用は、他のオピオイドとほぼ同様で、特有のものはない。骨痛や神経障害性疼痛に有効な鎮痛を認めることがあり、等力価換算比を用いたオピオイド・ローテーションで予想を超えた過不足を生じる可能性がある。腎や肝機能障害、薬物の相互作用などが問題となることはほとんどなく、安全に用いることができるが、複数の要因が重なった場合、何らかの臨床的变化を来す可能性があるため、注意を要する。  
(ペインクリニック 29: 877-888, 2008)

キーワード：オピオイド、がん性疼痛、オキシコドン

## はじめに

オキシコドンは、1916年に天然アルカロイドのテバインから誘導された半合成オピオイドである。一世紀近い歴史のあるこのオピオイドは、当初は非オピオイドとの配合剤として、主にドイツで急性疼痛に投与されていた。

鎮痛作用は、 $\mu$ オピオイド受容体を介して発現していると考えられているが<sup>1)</sup>、ラットの実験から $\kappa$ オピオイド受容体に結合をするとの報告<sup>2)</sup>もある。対象動物や実験手法の吟味から、現在は、オキシコドンは、モルヒネと異なった $\mu$ 受容体サブタイプを介して薬理作用が発現しているのではないかと考えられている。オピオイド受容体にはこの $\mu$ 受容体以外には、 $\delta$ 受容体や $\kappa$ 受容体が知られているが、 $\delta$ 受容体は精神依存に、 $\kappa$ 受容体は拒薬につながる嫌悪感に関与していることが示唆されており、鎮痛作用

が、主に $\mu$ 受容体を介するということは臨床的に意義深い。

オキシコドンの $\mu$ 受容体への結合親和性は、モルヒネやメサドンより弱い<sup>3)</sup>。親和性の強弱は、ブプレノルフィンとモルヒネとの併用療法が推奨されないことと同様に、モルヒネとオキシコドンとの併用療法が、臨床的に影響する可能性を否定できない。この2薬の徐放剤を併用することについて、積極的な推奨は行っていない。一方、フェンタニル貼付剤とモルヒネ、または、フェンタニル貼付剤とオキシコドンの徐放剤の定時併用は、臨床現場では散見されるが、その是非についての方向性を見出すほどの症例数や結果を得ていないのが現状である。

脂溶性については、フェンタニルよりも有意に低く、オキシコドンとモルヒネの分離係数は0.7と0.5<sup>4)</sup>であり、蛋白質結合率は、オキシコドンが44～46%、モルヒネは38%であった<sup>4)</sup>。

(Special Article) Opioid rotation : basic research and clinical study

Oxycodone

Etsuko Aruga

Department of Palliative Care, International Medical Center of Japan

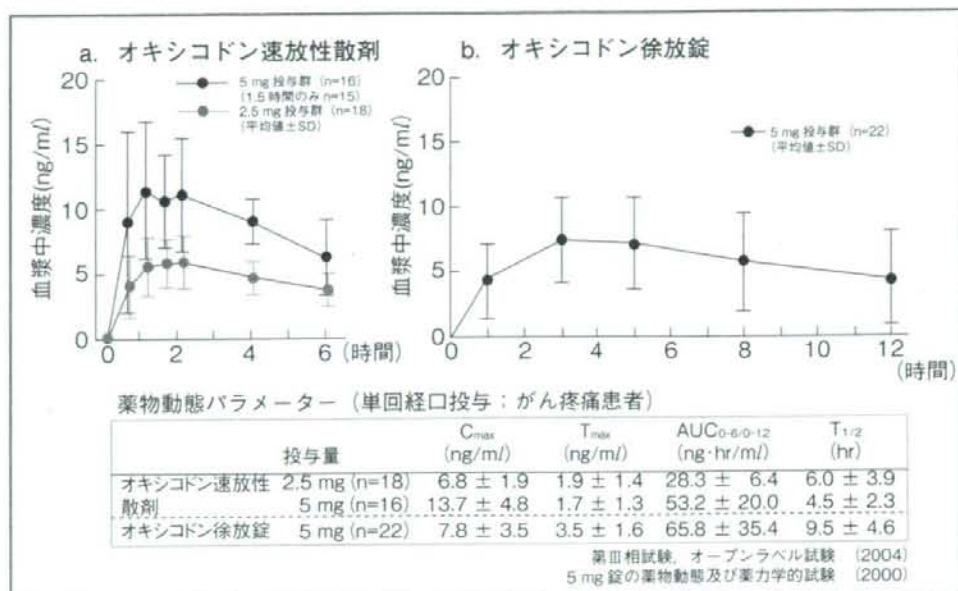


図1 オキシコドン速放性散剤，オキシコドン徐放錠の食後単回投与時の血漿中オキシコドン濃度

### 1. オキシコドン徐放錠とオキシコドン速放性散剤

オキシコドンの徐放錠と速放性散剤は，ともに投与から1～1.5日以内に血漿中濃度は定常状態に近づく，吸収によるばらつきが小さく，オキシコドン徐放錠の溶出はpH非依存性であり，食事摂取の有無に関わらず，安定した最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) と最大血中濃度到達時間，血中濃度曲線下面積 (AUC) を認めた<sup>5)</sup>。

オキシコドン徐放錠とオキシコドン速放性散剤の単回経口投与時の薬物動態について図1に示した。また，オピオイド感受性の高いがん疼痛患者20症例を対象に，オキシコドン徐放錠5mg単回投与時の薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) の相関を12時間観察した成績 (PK/PD試験) では，投与1時間以内に有意な疼痛強度の改善が認められた (図2)。

高用量の錠剤と低用量の複数の錠剤を同用量で投与した場合，治療成績に差は生じず， $C_{max}$  は2～4時間半， $C_{max}/C_{min}$  比は1.8 (モルヒネは2.7) であった ( $C_{min}$ ：最小血中濃度)。日本人健康成人男性にオキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を単回投与して薬物動態を測定した成績では，血中濃度の推移はオキシコドン徐放錠の方が安定しており，消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) も約2倍延長していた (図3)。反復投与下でも，同様に，モルヒネより変動が有意に少なく，12時間ごとの投与で鎮痛効果が維持されている。また，これは，がん，非がん性疼痛によらず，一定している<sup>5)</sup>と報告されている。60歳以上では，血漿濃度は15%上昇し，女性は体重調整後の比較で男性より平均で最大25%上昇していた。高齢者，女性に有意な有害事象は認められなかった。

図4は，タイトレーションやレスキュードーズで用いられるオキシコドン速放性散剤と，モ

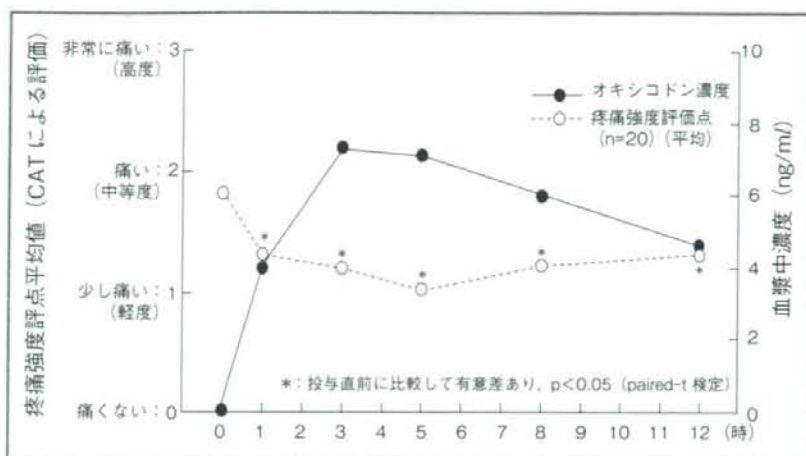


図2 オキシコドン徐放錠のPK/PD試験

対象：がん疼痛患者 20 症例 (20 歳以上)

方法：オキシコドン徐放錠を 1 回 5mg 投与し、血漿中オキシコドン濃度と疼痛強度を経時的に測定した。

測定法：血漿中濃度：HPLC、疼痛強度評価点：CAT による評価

オピオイドナイブのがん疼痛患者 20 症例を対象に、オキシコドン徐放錠 5mg 単回投与時の薬物動態と薬力学の相関を 12 時間観察した成績 (PK/PD 試験) では、投与 1 時間以内に有意な疼痛強度の改善が認められた

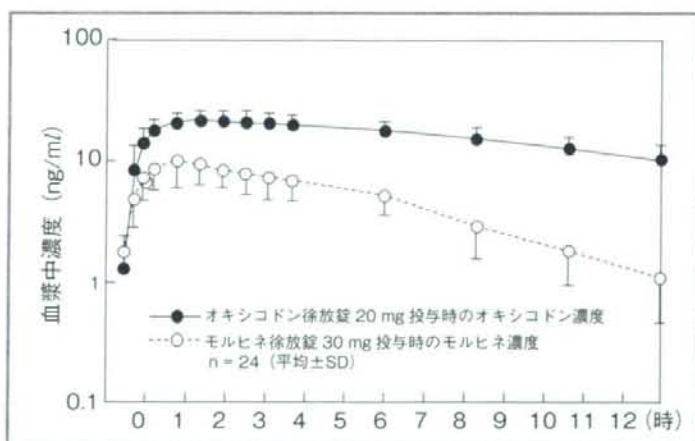


図3 オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠の血漿中濃度比較

対象：健康成人男性 24 症例

方法：同一被験者にオキシコドン徐放錠 20mg、モルヒネ徐放錠 30mg を空腹時単回経口投与し、血漿中濃度を測定した。

測定法：LC/MS/MS

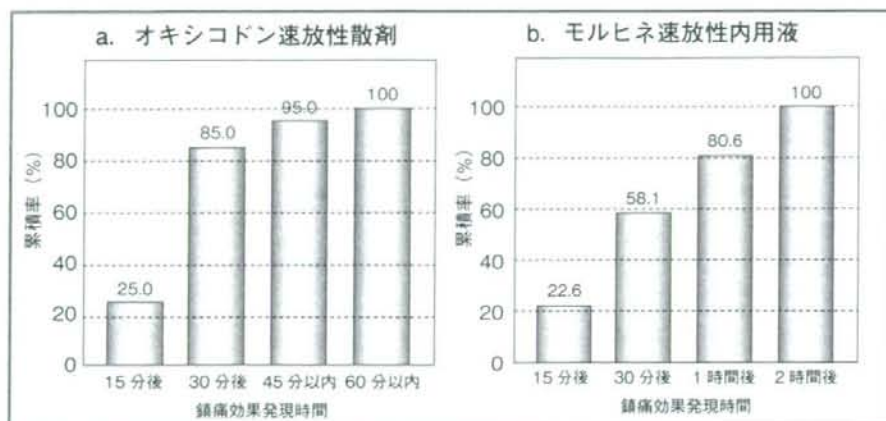


図4 オピオイド製剤のレスキュードーズ投与後の鎮痛効果発現時間  
(文献6より引用改変)

- a: オキシコドン徐放錠定時投与中にオキシコドン速放性散剤のレスキュードーズが使用された20症例での鎮痛効果発現時間。  
b: 硫酸モルヒネ徐放錠定時投与中にモルヒネ速放性内用液のレスキュードーズが使用された40症例中、有効性が確認された31症例での鎮痛効果発現時間

ルヒネ速放性内用液の鎮痛効果発現時間の比較である。オキシコドン速放性散剤は、30分以内に85%の患者で効果が認められた。モルヒネ速放性内用液は、臨床現場では大半の患者は15分以内に効果を感じると表現することが多いのであるが、檀ら<sup>6)</sup>の報告では図4に示すとおりであった。

臨床上的有用性として、オキシコドンは強オピオイドであるが、低用量規格(5mg錠)を用いることで、弱オピオイドが適応とされる中等度の疼痛にも早期から導入することができる。オキシコドンの最少1日量10mgはモルヒネ15mg、リン酸コデイン90~150mgに相当する。一般的に、オキシコドン10mgは鎮咳目的にコデインを処方するより、やや多い程度のオピオイドであることを説明すると、処方に躊躇が少なくなる印象を受けている。

## 2. 代謝

上部小腸で吸収された薬物は、門脈から肝臓

に運ばれ、一部肝代謝を受けるが、この時、代謝を受けず、未変化体として大循環に入る割合を生物学的利用率(bioavailability)といい、オキシコドンは60~87%がそれに相当し、モルヒネの20~25%に比較すると高いのが特徴である。

30~40%は初回に通過する肝臓で代謝を受けるが、チトクロームP450(CYP)2D6経由の代謝によって産生されるオキシモルフォンは活性を有し、モルヒネの8.7~14倍の鎮痛効果を持つ<sup>7)</sup>。ただし、血中には1~数%程度しか存在せず、再度、肝で代謝を受ける。CYP2D6阻害作用を持つキニジンとオキシコドンを併用したところ、オキシモルフォン濃度は低下したにも関わらず、除痛レベルは変化しなかった<sup>8)</sup>。また、代謝物であるノルオキシコドンは、CYP3A4の代謝経路で産生されるが、これは活性を持たず<sup>9)</sup>、臨床的な影響はないといわれている(図5)。これらのことから、オキシコドンの鎮痛効果は代謝物オキシモルフォンやノルオキシコドンの血中濃度より、オキシコドン

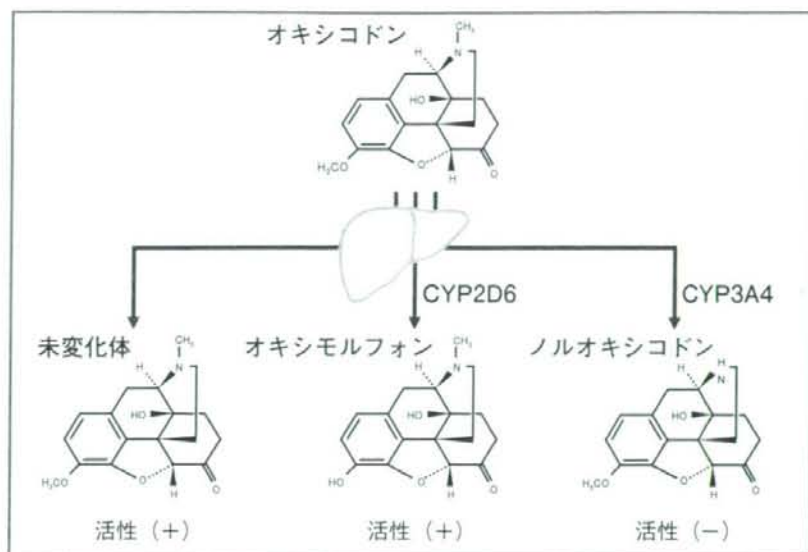


図5 オキシコドンの代謝経路 (文献 10 より引用改変)

表1 オキシコドン代謝に関する CYP 阻害薬 (食品)

シトクローム P450 分子種	阻 害 薬
CYP2D6	キニジン, プロパフェノン, ハロペリドール, クロルプロマジン, シメチジン*, アミオダロン, ジルチアゼム, SSRI (セルトラリン*, パロキセチン, フルボキサミン*, フルオキセチン), 三環系抗うつ薬 (アミトリプチン, イミプラミン, クロミプラミン), 大黃*
CYP3A4	アゾール系抗真菌薬, マクロライド系抗生物質, シメチジン*, 女性ホルモン (エチニルエストラジオール), ダナゾール, プロモクリプチン, SSRI (セルトラリン*, フルボキサミン*, HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル, サキナビルなど), 大黃*, グレープフルーツ**

\* : 2D6, 3A4 同時に両者を阻害する薬物. \*\* : 食品, 薬物ではないが阻害作用がある

未変化体の血中濃度に関連すると考えられている。

緩和領域でも併用することのある CYP2D6 と CYP3A4 の阻害薬を表 1 に示した。これらを併用する場合、代謝が阻害され、オキシコドンの血中濃度が上昇する可能性がある。グレープフルーツは薬物ではないが、阻害作用を持つことが知られている。オピオイドは、疼痛に合わせて、有効限界なく増量を行っていく薬物で

あることから、多少の血中濃度の上昇は問題にならないと思われるが、CYP2D6 阻害薬と CYP3A4 の阻害薬を同時に併用開始する場合や、シメチジンなどの CYP2D6 と CYP3A4 を同時に阻害する薬物との併用は十分に注意をすべきである。実際、筆者らは、CYP3A4 阻害薬のリトナビルと CYP2D4 阻害薬であるパロキセチンを内服している患者に、オキシコドン速放性散剤 5mg/日から開始し、眠気に注意し

ながら増量して30mg/日を維持量としたが、その3日目に呼吸の減弱を経験した。

一方、CYP3A4を誘導し代謝を促進する可能性があるものには、リファンピシン、カルバマゼピン、デキサメタゾンとハーブのセントジョーンズワーズなどがあり、これらとの併用は非活性代謝産物のノルオキシコドンへの代謝を促進する可能性があるため、疼痛の悪化を引き起こす可能性を否定できない。

### 3. 肝障害下でのオキシコドン

Kaikoら<sup>11)</sup>は、オキシコドン徐放錠20mg単回投与試験で、肝機能障害下での血漿中オキシコドン濃度を肝機能正常者と比較すると、 $C_{max}$ は40%、AUCは90%増大し、 $T_{1/2}$ は2時間延長、血漿中オキシモルフォン濃度の $C_{max}$ は15%、AUCは50%低下していると報告した。また、肝硬変患者に対する肝移植前後の薬物動態では、オキシコドン0.05mg静注で、移植前の $T_{1/2}$ は13.9時間、移植後は3.4時間であった<sup>12)</sup>。

筆者らは、肝機能障害に加え、門脈がほぼ完全に閉塞していると思われる胆道がん患者において、オキシコドン10mgで強い傾眠を呈した症例のコンサルテーションを受けたことがある。問題が一つであれば、オピオイドは大きな臨床的問題を生じることは少ないと考えているが、複数の要因が重なった時は予想を超えることも少なくないため、呼吸、意識状態、除痛程度において、十分な観察を行うべきである。

### 4. 腎障害下でのオキシコドン

Kaikoら<sup>13)</sup>は、腎機能障害者にオキシコドン徐放錠20mgを単回投与すると、 $C_{max}$ とAUCは腎機能正常者と比べて、それぞれ1.4倍、1.6倍上昇していたと報告している。一方、日本人におけるプロスペクティブ試験では、腎障害の

あるがん疼痛患者7症例にオキシコドン徐放錠の反復投与を行ったところ、単回投与試験とはほぼ同程度の2倍の上昇が認められているが、クレアチニンクリアランス値とオキシコドンおよびその代謝物の薬物動態パラメーターの間には有意な相関は認められなかった<sup>14)</sup>。

同試験における経口モルヒネでは、鎮静、鎮痛、呼吸抑制等の作用を持つ活性代謝産物M6-Gの血中濃度が、腎障害患者では5~6倍の上昇を認め、これは腎障害の重症度に相関していた<sup>14)</sup>。

これらのことから、オキシコドンは腎障害下において血中濃度の上昇を認めるが、臨床的には問題を呈することは少なくモルヒネより安全に投与することが可能と考えられる。

### 5. オピオイド・ローテーション

モルヒネとオキシコドンの等力価換算比は、3:2である<sup>15)</sup>。日本人のがん疼痛患者を対象としたプロスペクティブなオピオイド・ローテーションの有用性の検討では、経口モルヒネから経口オキシコドンへ切り替えた場合、副作用が軽減したことによって、オキシコドンの増量が1.7倍まで可能となり、その結果、疼痛コントロールの達成率は84%であったと報告されている<sup>14)</sup>。オピオイド・ローテーションについての詳細は他章を参照いただきたい。

### 6. 副作用（有害事象）

報告されているオキシコドンの副作用はオピオイドに共通のもので、オキシコドンに特異的な副作用は認められていない。投与期間中継続する便秘、開始時の嘔気・嘔吐、同じく開始時のめまい、掻痒感、眠気などが挙げられる（表2）。

せん妄の発生率は、モルヒネよりオキシコドンの方が低く、これは3-hydroxy系の代謝産

表2 オキシコドン徐放錠の副作用発現状況（承認時の成績）

安全性評価対象症例数	302例
副作用発現症例数	231例 (76.5%)
主な副作用（延べ数）	
眠気	160例 (53.0%)
便秘	116例 (38.4%)
嘔気	116例 (38.4%)
嘔吐	56例 (18.5%)
食欲不振	12例 (4.0%)
めまい	10例 (3.3%)
掻痒感	10例 (3.3%)

承認時における安全性評価対象例302症例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は231症例（76.5%）に認められた。

※臨床試験において副作用対策が十分ではない症例が混在していたことが副作用の発現例数、発現率に影響していた可能性が考えられる。

物の活性に差があるからだと考えられている。掻痒感とそれに伴う擦過傷は、オキシコドンの方が少なく、これは肥満細胞からのヒスタミン放出が少ないためと考えられる。

われわれは、モルヒネによる掻痒感を伴った皮疹に対し、オキシコドンへオピオイド・ローテーションを行ったところ、5日間で症状が消失した脳腫瘍の女性患者を経験している。

オピオイド開始時の催吐作用は、i) 化学受容器引金帯（CTZ）のドパミン受容体を介したもので、ii) 前庭神経刺激、iii) オピオイド抗コリン作用で引き起こされる胃内容物停留による末梢迷走神経刺激と考えられている。

オキシコドンは、モルヒネに比較して催吐作用が軽い傾向にある。モルヒネでは、鎮痛効果1の血中濃度に対し、嘔気・嘔吐は0.1で認められ<sup>16)</sup>、オキシコドンでは、嘔気・嘔吐は0.7程度で認められる<sup>17)</sup>との動物実験の報告がある。いずれのオピオイドも、嘔気・嘔吐は除痛に至る前の血中濃度が低い時点で生じることが動物実験で示されていることから、制吐剤の前投与が副作用コントロールや制吐剤併用期間の短縮につながると推測される。前述の催吐作用ではi)、ii)は耐性を持つことから、数日から1、2週間で嘔気・嘔吐は消失する。しかし、

これら嘔気・嘔吐症状は、オピオイドの拒薬につながる副作用でもあることから、中枢移行のある制吐剤の前投与や抗ヒスタミン薬の併用が有用である。われわれは、日常診療において、オキシコドン開始時には、プロクロルペラジンを数時間から1時間前程度に内服してもらい、以後は基本的には頓用使用、病態によって嘔吐しやすい状態にあると判断した時は3日間程度の継続投与としている。

オピオイドの投与期間中継続する副作用は、便秘である。オピオイド開始後、1週間以上経過して嘔気・嘔吐を認める場合、がん治療の新たな開始や代謝異常がなければ、まず便秘の診断を行うことが重要である。また、複数の要因が考えられる場合においても、便秘の治療を併行することによって、より短期間に嘔気・嘔吐の改善につながることを経験している。例えば、高アンモニア血症による嘔気・嘔吐の場合、排便をコントロールすることは、アンモニア値を低下させることにつながるといったケースを指す。

フェンタニルは、低用量の場合、便秘が軽微な印象があるが、徐々に用量依存的に便秘に傾いていく。一方、モルヒネとオキシコドンは、開始時に便秘が出現し、同時に下剤の投与を必



表3 神経障害性疼痛患者を対象とした各種薬物のプラセボ比較試験におけるNNT比較  
(文献22より引用一部改変)

被験薬	対象疾患	NNT	出典
オキシコドン徐放錠	PDN	2.6	Watson CPN, et al : Pain 105 : 71, 2003
オキシコドン徐放錠	PHN	2.5	Watson CPN, et al : Neurology 50 : 1837, 1998
トラマドール	PDN	3.1	Harati Y, et al : Neurology 50 : 1842, 1998
三環系抗うつ薬	PDN	3.5	Collins SL, et al : J Pain Symptom Manage 20 : 449, 2000
抗けいれん薬	PDN	2.7	Collins SL, et al : J Pain Symptom Manage 20 : 449, 2000
カルバマゼピン	PDN	2.3	Rull JA, et al : Diabetologia 5 : 215, 1969
フェニトイン	PDN	2.1	Chadda VS, et al : J Assoc Physicians India 26 : 403, 1978
ガバペンチン	PDN	3.8	Backonja M, et al : J Am Med Assoc 280, 1831 (1998)
ガバペンチン	PHN	5.0	Rice AS, et al : Pain 94 : 215, 2001

NNT : the number needed to treat (治療必要数), PDN : Painful diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー),

PHN : Postherpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)

※オキシコドン徐放錠を用いた比較試験のNNTは抗けいれん薬、抗うつ薬に劣らなかった。

要とする。この便秘の発生頻度はほぼ同程度であるが、下剤の反応は異なるような感覚を臨床現場では持っている。これは、骨痛や神経障害性疼痛を伴った患者に積極的にオキシコドンを投与しているため、病態からすでに生じている便秘が、下剤の反応を変化させているためと考えているが、オピオイド間に便秘発生機序に差があるならば、さらに患者個々に合わせた薬物の選択が行えるため、基礎的な結果に今後注目していきたいと思っている。

## 7. 疼痛の違いによる除痛効果の差異

オピオイドは、神経障害性疼痛や骨痛などに対して、十分な効果を得ることが難しいと捉えられることが多い。臨床的には、非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛補助薬、ステロイド薬、ビスホスホネート系薬物などの全身投与による薬物治療、ブロック等の局所的薬物治療、放射線治療、低周波レーザー等の非薬物的な治療の併用を組み合わせて、除痛を図っていく。

しかしながら、難治性のこのような疼痛に対して、オピオイドは少しずつ効果発現に差を生じており、単なる増量の対応しかないのではな

く、細かな使い分けや適切な時期のオピオイド・ローテーションなど、患者個々の病態に応じたオピオイドの使い分けが求められるのではないかと考えている。

### 1) 神経障害性疼痛

非がん性疾患による神経障害性疼痛に対するオキシコドンの有用性が複数報告されている。糖尿病性ニューロパチー<sup>18,19)</sup>、Varicella zoster感染による急性痛とヘルペス後神経痛<sup>20)</sup>に対するオキシコドンの有効性、また、糖尿病性ニューロパチーにおけるオキシコドン徐放錠とガバペンチンの併用がガバペンチン単独療法よりも優れていた<sup>21)</sup>と報告している。

糖尿病性ニューロパチーとヘルペス後神経痛におけるオキシコドンの有効性は、鎮痛補助薬の抗けいれん薬、抗うつ薬に劣らなかったことを治療必要数(NNT)の数値で表3<sup>22)</sup>に一覧で示している。

個人的な経験の範囲でしかなく、エビデンスには欠けることを明記した上で、神経障害性疼痛に対するオピオイドの差としては、“モルヒネは比較的效果が弱い、オキシコドンは強くはないが効果がある、フェンタニルは開始時は効

表4 骨疼痛に対するオキシコドンの有効性

症例	患者背景	前投薬オピオイド (投与量)	等鎮痛用量換算での オキシコドン徐放錠対応量	実際に疼痛緩和が得られた オキシコドン徐放錠投与量
1	40代, 男性 悪性リンパ腫	経口モルヒネ (150mg/日)	100mg/日	40mg/日
2	50代, 女性 悪性骨髄腫	フェンタニル貼付剤 (7.5mg/3日)	120mg/日*	40mg/日
3	50代, 女性 大腸がん	フェンタニル貼付剤 (2.5mg/3日)	40mg/日*	10mg/日
4	60代, 男性 肝臓がん	経口モルヒネ (360mg/日)	240mg/日	80mg/日

\*: フェンタニル貼付剤と経口モルヒネの効力比を100:1に設定してオキシコドン徐放錠の等鎮痛用量を計算

果があるが、次第に減弱することが少なくない”といった印象を日常診療の中で受ける。

血中遊離薬物濃度を一定にすると、脳内遊離オキシコドン濃度は、モルヒネの6倍高値を示すという報告がある<sup>23)</sup>。これは鎮痛効力に関連しており、血液脳関門の透過性の差は、オピオイド間において鎮痛効果に差があることの理由の一つとも考えられる。

また、神経障害性疼痛下では、モルヒネの活性代謝物 morphine-6-glucuronide (M-6-G) に感受性が高いμオピオイド受容体サブタイプの機能が特異的に低下しており、それがモルヒネの鎮痛効果減弱の一因となっている可能性が示唆されている<sup>24)</sup>。一方、代謝産物であるオキシモルフォンは血中に微量にしか存在しないこと、ノルオキシコドンは非活性であることから、オキシコドンは代謝産物の影響が少ない薬物である。このことが、複数の種類の疼痛に対しても、比較的安定した除痛につながると現段階では考えられている。他の章を参照いただきたい。

## 2) オピオイド・ローテーションからみる オピオイドの除痛効果の差異

オピオイド・ローテーションは、標準となっている等力価換算のまま、臨床現場で切り替え

を行うと、計算どおりではない事例を複数経験する。フェンタニル貼付剤からオキシコドンへの切り替えを行った例で、33%~75%の切り替え量で除痛が可能となった症例報告がなされている<sup>25)</sup>。

また、われわれも、転移性骨腫瘍の骨折3症例、骨痛1症例に対し、オキシコドンが著効し、切り替え時に著明な眠気を呈した症例を経験した。オピオイド・ローテーションに際して、フェンタニル貼付剤からオキシコドンへは等鎮痛用量の25~30%、モルヒネからオキシコドンへは33~40%の用量で良好な疼痛緩和が得られた(表4)。

表4の症例4について、オピオイド・ローテーション時の経過表を図6に提示した<sup>26)</sup>。前後2週間は、全身投与薬、疼痛部位に対する局所治療は行っていない状態で、モルヒネ経口剤360mgからオキシコドン徐放錠への切り替えを行った。モルヒネ:オキシコドンを3:2で換算すると、オキシコドンの対応量は240mgとなるが、切り替え目標量を50%減量し、120mgと設定した。しかしながら、眠気を生じたため、80mgへさらに減量を行った。

オキシコドンは、がん性疼痛に対してモルヒネやフェンタニルと異なる鎮痛プロファイルを示すことが基礎実験で示唆されており、実際の

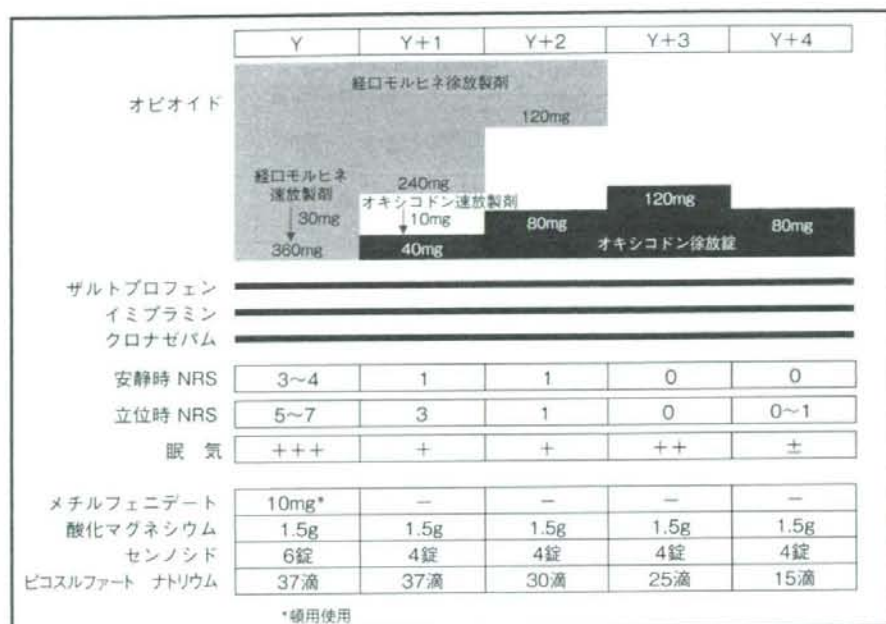


図6 症例4の経過 (文献26より引用、一部改変)

臨床でもそれを裏つけるような事例を経験している。患者の痛みに対して何らかのオピオイドを導入するという姿勢から、疼痛の病態生理によるオピオイドの選択や切り替えを検討する方向に変わって行きつつある。

## 8. ゴースト・ピル

オキシコドン徐放錠を服用した患者から、「錠剤がそのまま便中に出てきた。印字もそのまま、もともとの錠剤の色も残っているが、薬は効いていないのではないか」という質問をもらうことがある。人工肛門や水様性便の場合が多い。このような場合、薬物は吸収され、その抜け殻が体外に排泄されているので薬物の吸収、薬効に問題はない<sup>27)</sup>。

## おわりに

オピオイドを用いた症状緩和の目標は、単に良好な除痛にとどまらず、患者のQOLの改善や維持を目指している。疼痛下にある患者の側坐核はドパミンが減少し、枯渇している状況にあるが、オピオイドを投与するとドパミンは正常化する。

数年前、側坐核はやる気中枢であることが社会的にも興味の的になったことがある<sup>28)</sup>。側坐核は中々発火することができず、やる気は起こりづらいこと、そのやる気の素はドパミンであり、報酬効果等により増加することが賑わせた。よくよく考えてみると、痛みがあると何もやる気が起きないというのは、中枢病態的にも説明がつくことが理解できる。オピオイドを使うと、物事に対する興味や活動度が上がるのは、単なる除痛の結果ではなく、脳内の正常化ともいえる。

50代の大腸がんの女性患者で、うつ傾向にあったため、心理支援と疼痛評価を目的とした診療依頼を受けたことがある。うつのクライテリアには当てはまらず、まずは除痛を行うことを話し合い、初回診察時にオキシコドン徐放錠を開始した。2週間後の外来で、その変化に家族も本人も医療者も驚いた。家事、会話時間の延長、心地よさの増大、新たなことを考えることができるようになり、困難なことを話合うことに取り組もうとしていた。その結果、治療を受け入れ、在宅期間と予後の延長が可能となった<sup>26)</sup>。

この症例以来、オピオイドを単なる身体疼痛への鎮痛薬としてとらえるのではなく、包括的なQOL改善を目的とした薬物であることを強く認識した。今では、“痛みにオピオイドを投与しましょう”という説明から、“より良い生活をするために上手にオピオイドを投与しましょう”という説明に変わっている。

疼痛に対する鎮痛薬が不足している場合や投与開始が遅延した場合、患者が意識していない他の症状が出現していることがある。例えば、不眠、食欲不振、気持ちが落ち着かない、集中力が低下する、億劫だと感じる、死を意識するなどである。疼痛は、ヒトにとって、身体の異常サインであり、外敵からの防御であるため、心身ともに緊張状態に置かれることになる。これが長期間持続すると、疲労・倦怠につながり、疼痛は記憶される。疼痛緩和は、末期医療ではなく、病期に関わらず疼痛があれば開始すべき治療の一つである。がん治療がよりよい状態で継続されるためにも、疼痛緩和は二次的な症状が出現する前に、適切な時期に適切な量の鎮痛薬が開始されることが重要である。ここに早期からの緩和医療の意義があると考えている。

#### 文 献

1) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, et al: Comparative pharmacological profiles of morphine

and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacology* 33: 1097-1112, 2008

- 2) Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S: Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 132: 289-300, 2007
- 3) 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
- 4) Poyhia R, Seppala T: Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 74: 23-27, 1994
- 5) Kaiko RF: オキシコドン®錠の薬理学—その開発プロセス—. *緩和医療学* 7: 3-13, 2005
- 6) 檀健二郎, 武田文和, 平賀一陽: がん患者の疼痛治療における AN-982 (塩酸モルヒネ内用液剤) の臨床評価—第Ⅲ相臨床試験—. *Pain Research* 18: 91-103, 2003
- 7) Beaver WT, Feise GA: Comparisons of the analgesic effects of oral and intra-muscular oxymorphone and of intra-muscular oxymorphone and morphine in patients with cancer. *J Clin Pharmacol* 17: 186-198, 1977
- 8) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E: Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 64: 603-611, 1998
- 9) Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 59: 52-61, 1996
- 10) Reisine T, Pasternak G: グッドマン・ギルマン薬理書, 第9版, 上巻, 1992, 691-737
- 11) Kaiko RF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1 Pt 2): 166-174, 1997
- 12) Tallgren M, Olkkola KT, Seppala T: Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 61: 655-661, 1997
- 13) Kaiko R, Benziger D, Cheng C, et al: Clinical pharmacokinetics of controlled release oxycodone in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 59: 130, 1996
- 14) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al: Opioid rotation from oral morphine to oral