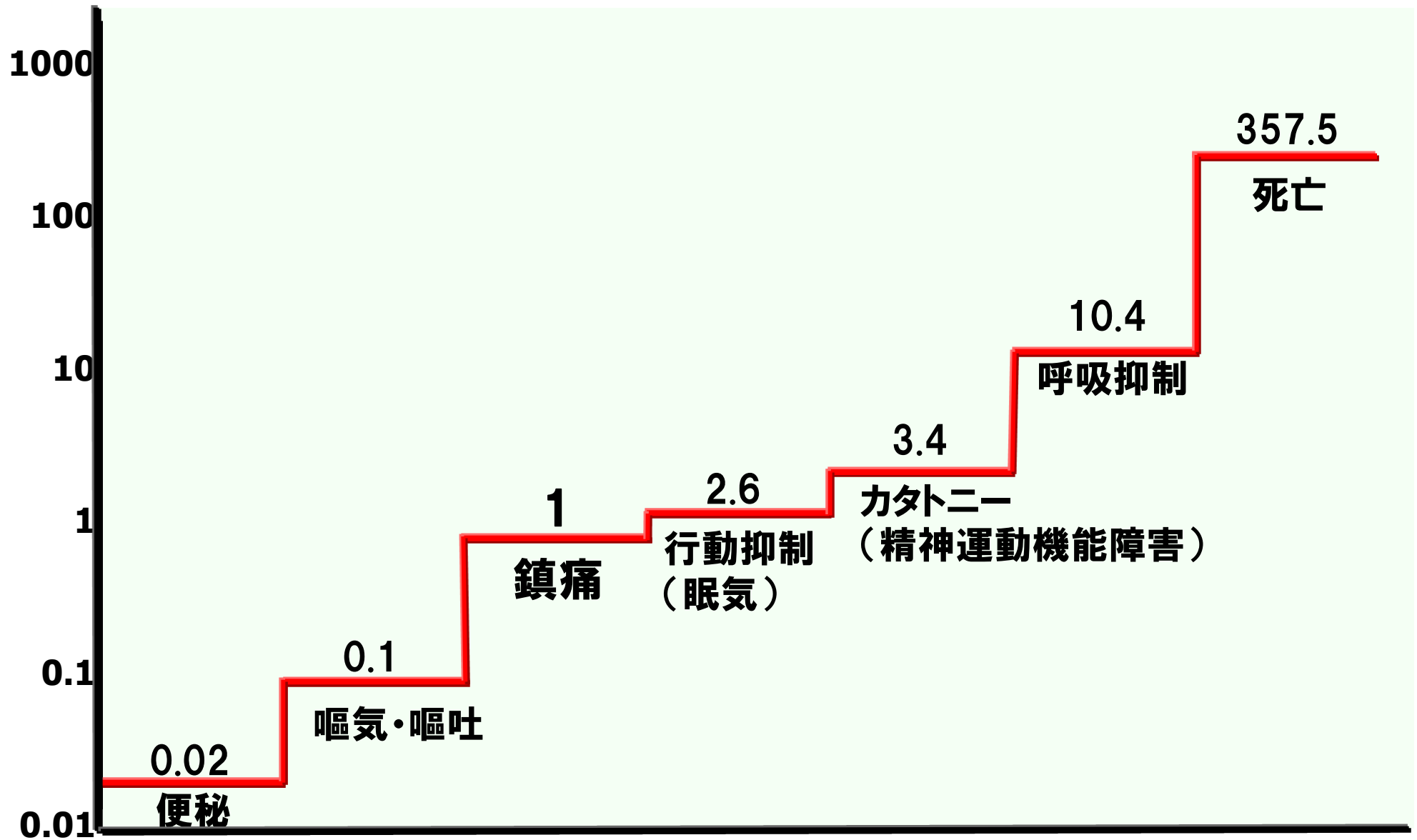


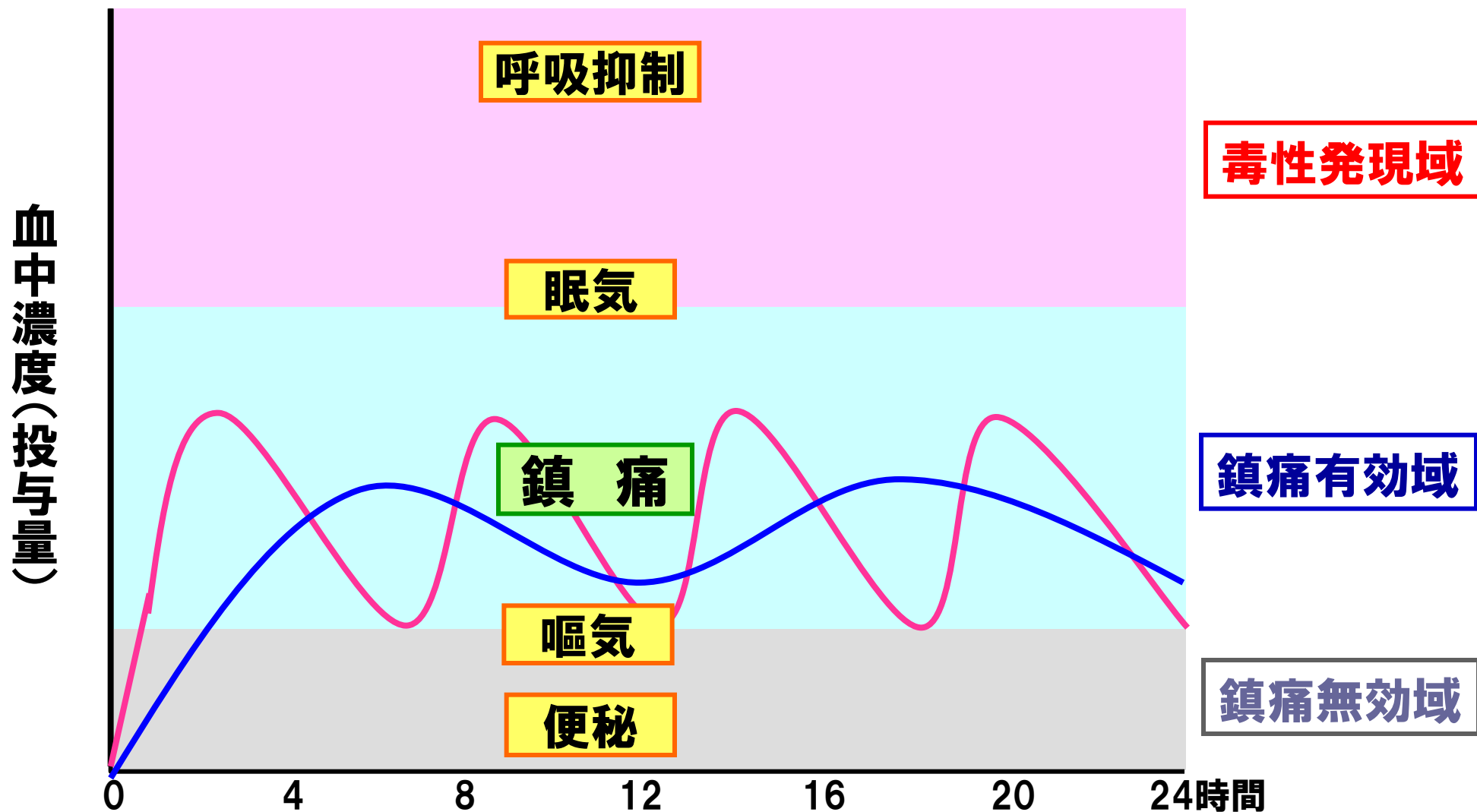
【オピオイドの副作用対策】

モルヒネの各種薬理作用発現用量

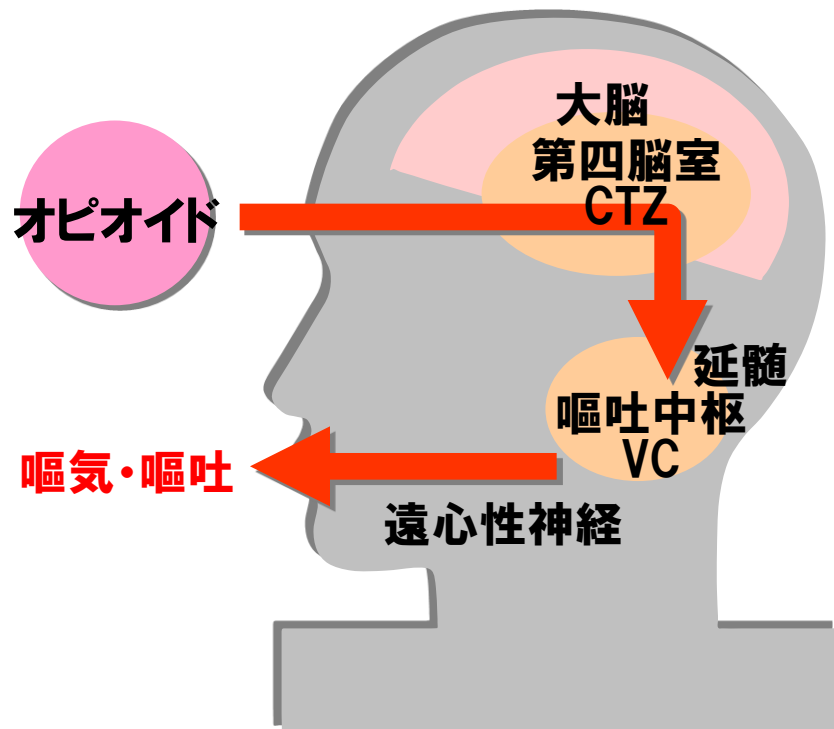
モルヒネの50%鎮痛用量に対する各作用の比較



オピオイドの血中濃度（投与量）と薬理作用の発現



オピオイドの副作用対策 嘔気・嘔吐



オピオイドによるCTZへの直接刺激が原因となっている場合

CTZにはドパミンレセプターがあり、オピオイドによる嘔気・嘔吐はこのレセプターにより引き起こされることが最も多いと考えられている。

中枢に直接作用する抗ドパミン薬が制吐薬の第一選択となる。

・嘔気の出現時間とTmaxが重なっている

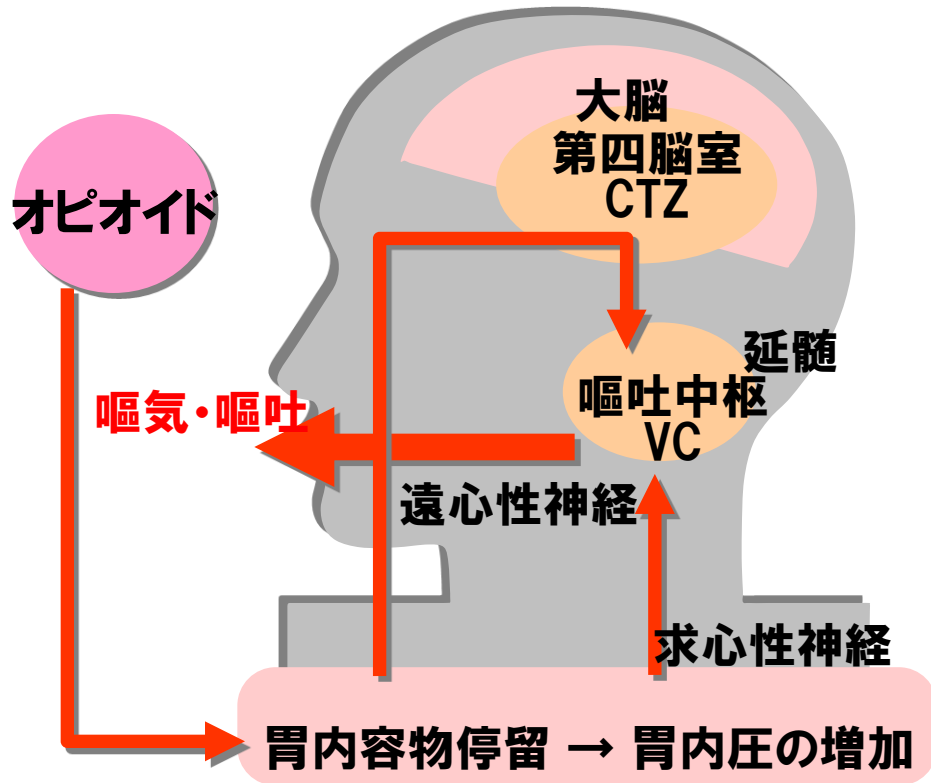
塩酸モルヒネ散、オプソ内服液:30分～1時間、オキシコンチン錠:1～2時間

オキノーム散:1.5～2時間、アンペック 坐剤:1～2時間、MSコンチン:2～4時間

ドパミンD2受容体拮抗薬（ノバミン・セシネース）

Cmaxを低下させる投与方法 → 1回量を少なくし、回数を増やす

オピオイドの副作用対策 嘔気・嘔吐



オピオイドによる胃内容物の停留、胃内圧増大が原因となっている場合

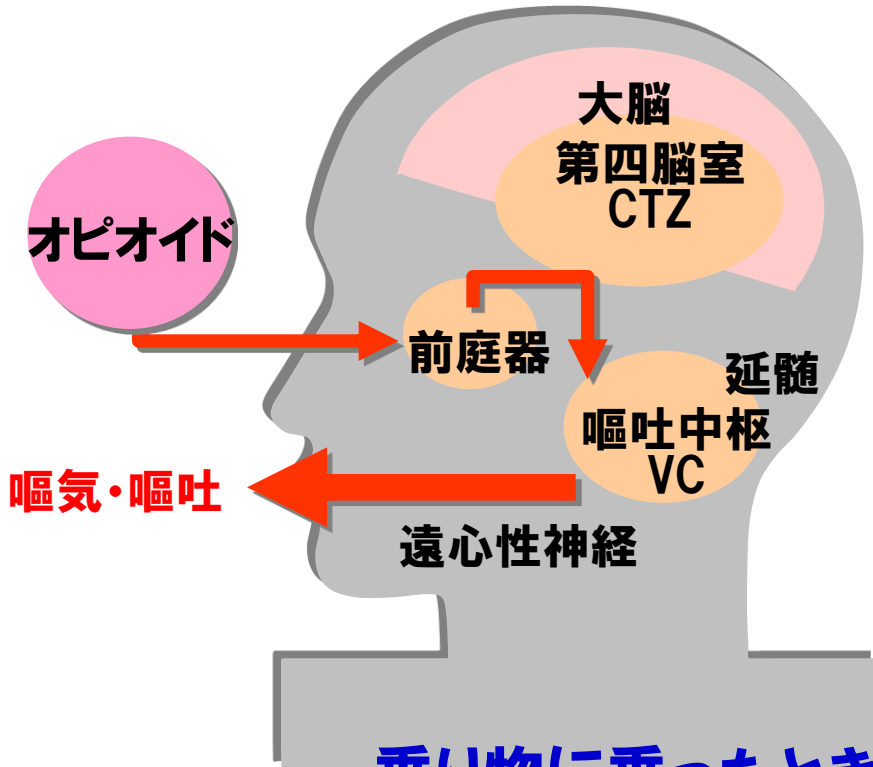
オピオイドは胃の前底部の緊張により運動性を低下させるので、胃内容物の停留によって嘔気・嘔吐が発現することがある。

消化管運動亢進薬の投与が有効である。

- ・ 食事のときや食後に嘔気が生じている(食事が原因)

オピオイドのTmaxと食事の時間が重ならないようにする
制吐薬として消化管運動を亢進する (ナウゼリン、プリンペラン)

オピオイドの副作用対策 嘔気・嘔吐



オピオイドによる前庭器を介したCTZへの間
接的刺激が原因となっている場合

体動時にふらつき感を伴った乗り物酔いに
似た嘔気・嘔吐が発現した場合は、前庭器
が過敏になっていると考えられる。

抗ヒスタミン薬の投与が有効である。

- ・乗り物に乗ったとき、あるいはその後、体を動かした時
(ふりむく、起き上がる、眼球を動かすなどの体動時)

前庭器からの刺激による嘔気・嘔吐

抗ヒスタミン薬 (トラベルミン、ポララミン)

オピオイドが投与された患者において、嘔気・嘔吐が発現した時に有効な治療は何か？

×原因の評価と原因に応じた対応
・オピオイドの減量の検討

×制吐薬の投与
想定される主な機序に合わせて制吐薬を投与
(第一選択の制吐薬:ドパミン受容体拮抗薬、消化管蠕動亢進薬、抗ヒスタミン薬)

×第一選択の制吐薬を2種類併用
または
×第二選択の制吐薬に変更
・非定型抗精神病薬
・フェノチアジン系抗精神病薬
・セロトニン拮抗薬

×オピオイドローテーション

×投与経路の変更

効果が不十分な場合に検討すること
×神経ブロックなどによるオピオイド減量・中止の検討

臨床疑問 オピオイドを開始する前に、制吐薬を投与することは、投与しないことに比較して嘔気・嘔吐を減少させるか？

推奨

オピオイドを開始する時に、制吐薬を投与することが、

投与しないことに比較して嘔気・嘔吐を減少させることを示す根拠はない。

オピオイドを開始する時、嘔気・嘔吐について十分な観察を行い、

嘔気時として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておく。

嘔気・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与する。

患者の状態によっては、オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期的投与してもよい。

嘔気・嘔吐はオピオイドのアドヒアランス悪化させるので、積極的に予防するほうがよい
制吐薬の短期間の投与による生じる害より嘔気・嘔吐を予防できる有益性が高い
オピオイド開始時に制吐薬を定期的に使用した場合には、
投与後1～2週間で減量・中止することを検討し、漫然と長期投与にならないようにする。

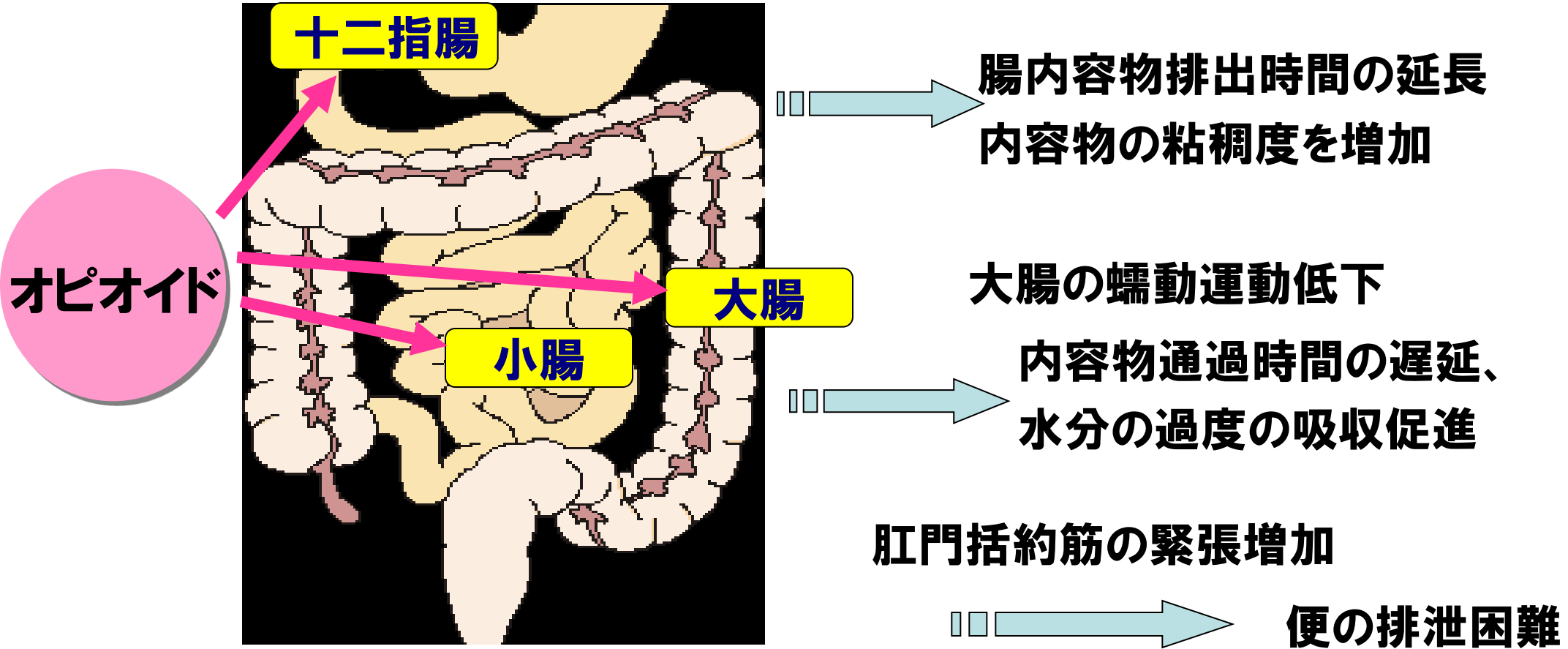
嘔吐・嘔気治療薬一覧

分類	商品名	用量	備考
ドパミン受容体拮抗薬	ノバミン錠	1回5mg 1日3回	第一選択 鎮静作用は弱い 錐体外路症状は少ない
	セレネース錠・散注	1回0.75mg 1日1~2回 1回2.5~5mg 持続	錐体外路症状に注意 (経口>静注)
フェノチアジン系	コントミン錠・散注	1回5~12.5mg 1日1~3回 1回10~50mg 持続	鎮静、血圧低下に注意
消化管蠕動亢進薬	プリンペラン錠注	1回5~10mg 1日2~3回 1回5~10mg 持続	脳への移行 (プリンペラン>ナウゼリン)
	ナウゼリン錠坐	1回5~10mg 1日2~3回 1回60mg 1日2~3回	CTZにも作用する
抗ヒスタミン薬	トラベルミン錠	1回1錠 1日3回	錠剤は嚙まない (苦味、しびれ感)
非定型抗精神病薬	ジプレキサ錠	1回2.5~5mg 1日1回 就寝前	高血糖に注意、体重増加 喫煙で血中濃度低下
	ルーラン錠	1回4~8mg 1日1回 就寝前	

オピオイドの副作用対策 **便秘**

■オピオイドの薬理作用による便秘の誘発機序

十二指腸～小腸の蠕動運動低下、十二指腸での腸液分泌低下



蠕動運動の亢進、腸内での水分保持

オピオイドが投与された患者において、便秘が発現した時に有効な治療は何か？

×原因の評価と原因に応じた対応

- ・腸閉塞の有無と評価
- ・宿便を認める場合は経直腸的処置（坐剤投与、浣腸、摘便など）
- ・オピオイドの減量の検討

×下剤の投与

- ・便が硬い⇒浸透圧性下剤
- ・腸蠕動が低下⇒大腸刺激性下剤

×浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤の併用

×オピオイドローテーション

効果が不十分な場合に検討すること

×神経ブロックなどによるオピオイド減量・中止の検討

臨床疑問 オピオイドを開始する前に、下剤を投与することは、
投与しないことに比較して便秘を減少させるか？

推奨

オピオイドを開始する時に、下剤を投与することは、
投与しないことに比較して便秘を減少させる根拠はない。

オピオイドを開始する時、患者の排便状態について十分な観察を行い、
水分摂取・食事指導や下剤の投与などの便秘を生じないような十分な対応を行う。

もともと便秘傾向のある患者や、経口モルヒネまたはオキシコドン投与患者など便秘を生じる可能性が高いと考える場合には、オピオイドの開始時に下剤を定期的に投与し、患者の排便状態を観察して調節する。便秘は頻度の高い症状であり、オピオイドのアドヒアランス悪化させるので、積極的に予防するほうがよい下剤の投与を含む便秘の予防により生じうる害より有益性が高い場合が多い。

下剤の作用機序による分類

1. 小腸刺激性下剤

作用発現時間が早く、2～6時間ぐらい。

小腸に作用するため、消化・吸収に影響が考えられ、栄養吸収に支障をきたすことがある。

2. 大腸刺激性下剤

作用発現時間は遅く、7～12時間ぐらい。

結腸壁を刺激し、腸の運動を亢進する。また、水分、電解質の大腸での吸収を抑制し便の固化を防ぐ。

3. 浸透圧性下剤(塩類性下剤)

作用発現時間は遅く、穏やかである。

浸透圧による腸管内への水分の移行と分泌液の吸収阻止による。

4. 膨張性下剤

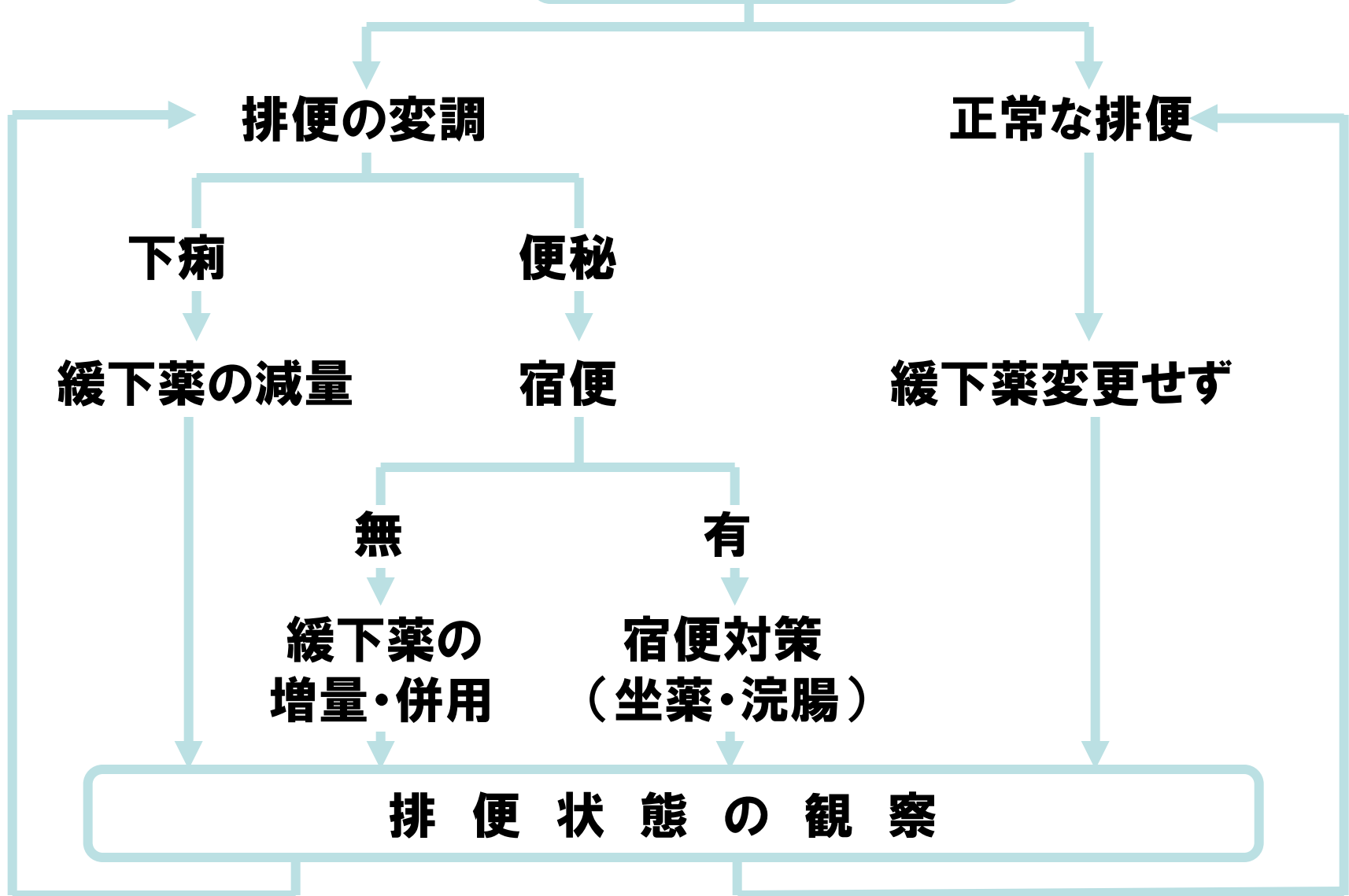
水分を吸収することで体積を増し、物理的に腸を刺激する。

便秘治療薬一覧

	分類	商品名	作用発現時間	用量
大腸の蠕動刺激	小腸刺激性	ヒマシ油	2～6時間	30ml/回
	大腸刺激性	プルゼニド錠	8～10時間	1～2錠/回
		アローゼン顆粒	8～10時間	0.5～1g/回
		ラキソベロン液 錠	7～12時間	2～3錠/回 10～15滴/回
硬さの調節	塩類	酸化マグネシウム末 マグラックス錠	8～10時間	1～3g/回
		50%硫酸Mg液(院)	8～10時間	10～30ml/回
排便刺激	糖類	モニラックシロップ	1～3日	30～60ml/日
	膨張性	バルコーゼ顆粒	12～24時間	2～8g/回
	発泡性	新レシカルボン坐剤	10～30分	1個/回
消化管運動亢進	セロトニン受容体刺激	ガスモチン錠*1	—	3～6錠/日
	PGE1誘導体	サイトテック錠*1	—	4錠/日
	自律神経作用性	パントシン散*1	—	300～600mg/日
	漢方薬	大建中湯*1	—	7.5～15g/日

(院)：院内製剤 *1：緩下剤の適応はない

緩下薬の投与



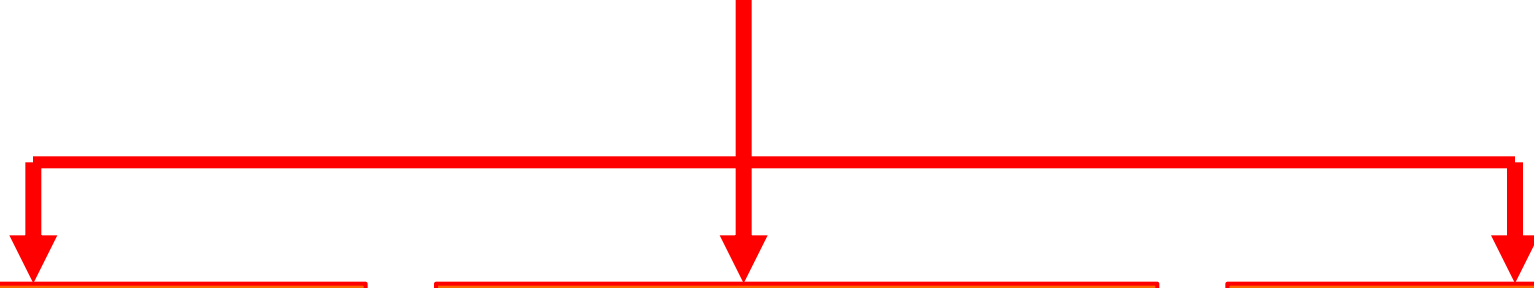
オピオイドの副作用対策 **眠気**

発現状況	対策
オピオイドの投与開始時、増量時に発現	一過性であることが多いので、そのまま経過を観察する → 通常は1週間以内に消失
腎機能の低下した患者にモルヒネを投与して発現	オピオイドの種類の変更を考慮する
オピオイドを増量しても痛みが軽減せず、眠気の発現や増強	オピオイドの投与量を減量し、鎮痛補助薬の併用を考慮する
原因不明の眠気が遷延	オピオイドの減量 オピオイドローテーション 薬物治療 (カフェイン、ドネペジル等)

注：オピオイド以外にも眠気の原因となる病態は多いので、十分な鑑別診断が必要である。（中枢性、薬剤性、電解質異常、衰弱など）

オピオイドが投与された患者において、眠気が発現した時に有効な治療は何か？

×眠気の強度と苦痛の程度を評価する
×原因の評価と原因に応じた対応
・オピオイドの減量の検討



×眠気に対する薬物療法
・精神刺激薬

×オピオイドローテーション
±眠気に対する薬物療法

×投与経路の変更
±眠気に対する薬物療法

効果が不十分な場合に検討すること
×神経ブロックなどによるオピオイド減量・中止の検討

オピオイドの副作用対策 **せん妄**

せん妄(delirium)は軽度から中等度の意識混濁に、幻覚、妄想、興奮などのさまざまな精神症状を伴う特殊な意識障害をいう。投与初期や増量時モルヒネによるせん妄の発現は1～3%、軽度のものを含めると20%に及ぶとの報告もある。

死亡までに70%のがん患者に生じるといわれている。

せん妄の症状としては、落ち着きのなさ、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が挙げられる。

- がん患者においては、さまざまな要因でせん妄などの認知機能障害が出現するといわれており、原因を鑑別する必要がある。
- オピオイドによるせん妄は投与開始初期や増量時に出現することが多い。
- オピオイド以外にもベンゾジアゼピン系、ステロイド、抗コリン薬なども注意が必要である。
- 薬剤性のせん妄は、原因薬剤の中止により数日から1週間で改善する場合が多い。
- 非薬剤性の要因として、電解質異常、中枢神経系の病変、感染症、肝・腎機能障害、低酸素症などが関与していることがある。

《対策》 オピオイドの副作用対策 **せん妄**

せん妄の原因を多角的に評価し、オピオイドが原因として強く疑われる場合、減量を検討する。
次に、抗精神病薬の投与、オピオイドローテーションを行う。

＜処方例＞ 年齢、肝・腎機能などにより、下記より少ない量から開始する場合もある

・内服可能な場合

リスパダール液 0.5ml 1x 就寝前（開始量：0.5ml-1ml）

ジプレキサ錠 2.5mg 1x 就寝前（開始量：2.5mg-5mg）

セロクエル錠 25mg 1x 就寝前（開始量：25mg-50mg）

ルーラン錠 4mg 1x 就寝前

エビリファイ錠 3 mg 1x 就寝前（開始量：3-6mg）

*いずれも、投与時刻は就寝前または夕食後が基本

*ジプレキサ、セロクエルは糖尿病に**禁忌** *保険適応外

・内服困難な場合

セレネース注(5) 0.5A/生食50ml 点滴静注 30～60分 就寝前

・抗精神病薬単剤で興奮が治まらない場合、睡眠覚醒リズムが回復しない場合

セレネース注(5) 0.5A-1A/生食50ml 点滴静注 30～60分 夕方

サイレース注(2) 0.5A/生食50ml 点滴静注 就寝前 入眠止め

臨床緩和医療薬学：真興交易(株)医書出版部154-166(2008) 一部改変。

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年度版 一部改変

精神腫瘍学クイックリファレンス 創造出版(2009)

Lonergan E et al. Antipsychotics for delirium (Review) The Cochrane Library, 2009.

オピオイドの副作用対策 **呼吸抑制**

オピオイドの薬理作用の一つに呼吸に対する抑制作用がある。一般的に、痛みの治療に適正に使用される場合、呼吸抑制が生じることは稀であるとされている。**呼吸抑制が生じる前には眠気が生じるため、眠気を観察し眠気が生じた段階で鎮痛手段の見直しと評価が重要である。**

- ・オピオイドの呼吸抑制は、用量依存的な延髄の呼吸中枢への直接の作用によるもので、二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応が低下し、呼吸回数の減少が認められる。
- ・オピオイドを適切に投与する限り、呼吸数は低下しないか、低下しても1回換気量が増加するので低酸素血症になることは稀である。
- ・モルヒネ投与中、急激に腎機能が低下すると、M6Gの蓄積により呼吸抑制を生じる可能性がある。
- ・痛みそのものがオピオイドの呼吸抑制と拮抗するとされており、治療などにより痛みが大幅に減少あるいは消失した場合には、相対的にオピオイドの過量投与の状態が生じ、呼吸抑制が発現する場合がある。

オピオイドの副作用対策 呼吸抑制

オピオイドの副作用としての呼吸抑制とその危険因子

- ✓ オピオイドの急激な増量
- ✓ 加齢
- ✓ 肥満
- ✓ 睡眠時無呼吸
- ✓ 腎・肺・肝臓および心循環機能不全
- ✓ 中枢抑制薬との併用

《対策》

◆ 酸素投与、患者の覚醒を促す。

◆ 重篤な場合

薬物療法：オピオイド拮抗薬(ナロキソン)の投与する。

ナロキソンは半減期が短く、作用時間は約30分である。そのため、症状の再燃にあわせて30～60分毎に複数回投与する必要がある。ナロキソンにより痛みの悪化、興奮、せん妄を生じることがあるため、少量ずつ使用する。

ナロキソン注0.2mg 1A + 生食/20ml(10倍に希釈する)

1回0.01mg(1ml)をゆっくり(1～2分)静注する

呼吸回数>10回/分になるように、くり返し投与する

オピオイドの副作用対策 **口内乾燥**

オピオイドは、用量依存的に外分泌腺における分泌を抑制する。

進行がん患者の口内乾燥の発生頻度は30～97%とされる。その背景として、

- ①唾液分泌の減少(頭頸部への放射線照射、三環系抗うつ薬、抗コリン薬など)、
- ②口腔粘膜の障害(化学療法や放射線治療による口内炎、口腔カンジダ症)、
- ③脱水などが考えられる。

《対策》

◆唾液線の分泌促進(唾液分泌能が残っている)

食事を何回かに分けて摂取

繊維性食品の摂取や果実など酸味のあるものを摂取

キシリトールガムを噛む

唾液分泌マッサージ、唾液分泌促進薬の投与

◆唾液分泌能が残っていない

頻回に水分摂取、刺激物を避ける

部屋を加湿する

人口唾液(サリベート)、マウスウオッシュ(バイオティーン)

口腔乾燥の治療

オピオイドの副作用対策 **掻痒感**

オピオイドによる掻痒感の発生頻度は、2～10%であり、経口投与での発生頻度は数%であるが、くも膜下投与や硬膜外投与になると50%と高率に認められる。オピオイドによるヒスタミンの遊離作用により末梢性の掻痒感が生じるとされており、顔、首、上部胸郭の皮膚が紅潮する。また、最近ではオピオイドが中枢神経に作用してかゆみを起こす作用が注目されている。

《対策》

- ◆ 抗ヒスタミン薬の投与
- ◆ 中枢機序が関与している場合は5-HT₃受容体拮抗薬の投与
- ◆ ナノキソンの少量投与(0.25～1 μg/kg/hr以下)はμ受容体を介する中枢性のかゆみに有効
- ◆ 擦過による皮膚障害が強い場合は、弱～中等度のコルチコステロイド外用剤の使用を考慮する
- ◆ プロポフォールやドロペリドールの有効性を示唆する報告もある
- ◆ かゆみが重篤な場合(症状の改善がないなど)はオピオイドローテーションを検討
- ◆ 皮膚の乾燥予防や湿潤に対するケアを行う

オピオイドの副作用対策 排尿障害

オピオイドの投与により尿管の緊張や収縮を増加させることがある。また、排尿反射を抑制し、外尿道括約筋の収縮および膀胱容量をともに増加させる。排尿障害は高齢の男性に多く認められ、前立腺肥大症の患者では尿閉に至る場合もある。経口投与では1～3%であるが、モルヒネのくも膜下腔や硬膜外投与の際は、直接に脊髄の μ 受容体に作用するため、20～70%と排尿障害は高頻度に認められる。

《対策》

◆ 排尿筋の収縮力を高めるコリン作動薬と括約筋を弛緩させる α 1受容体遮断薬を併用

コリン作動薬:ベサコリン散 1回10～20mg 1日3回

ウブレチド錠 1回 5mg 1日1回

α 1受容体遮断薬:ハルナール錠 1回0.2mg 1日1回

◆ 導尿

◆ 硬膜外投与以外の投与ルートを検討

◆ オピオイドローテーションを検討