

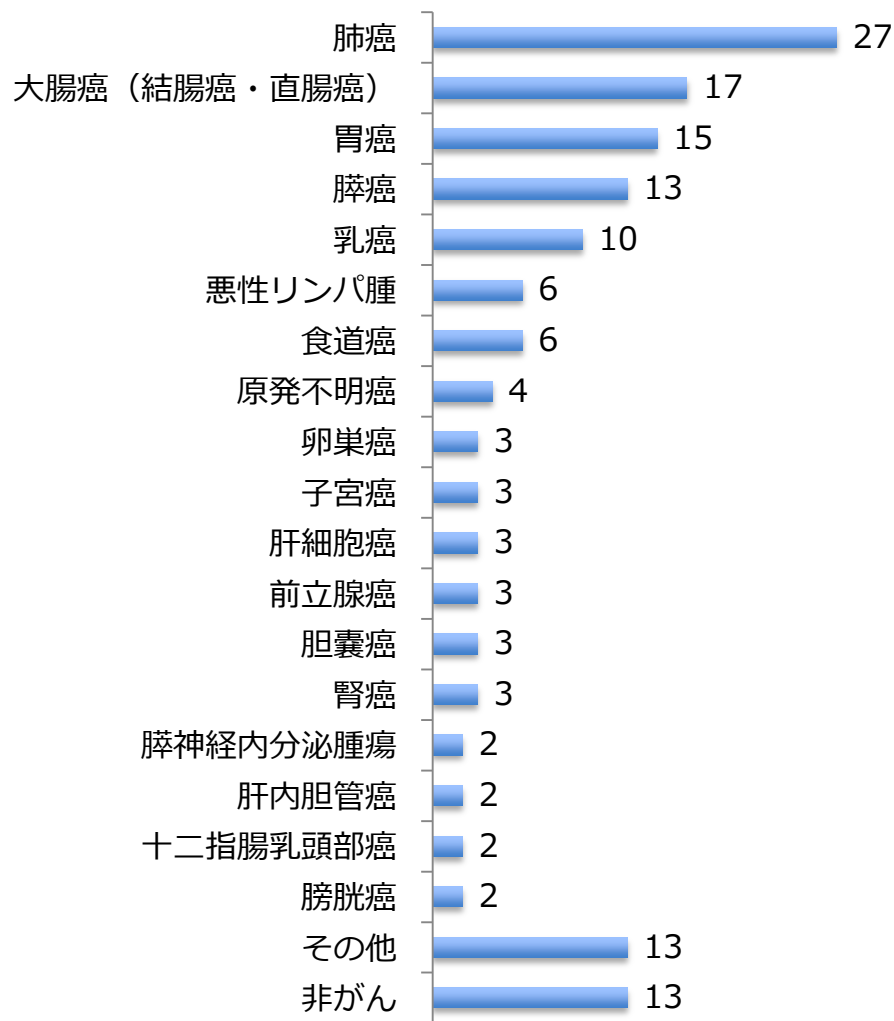
がん患者の疼痛治療 医療用麻薬をどう使う？

広島市立広島市民病院 緩和ケア科
武藤 純

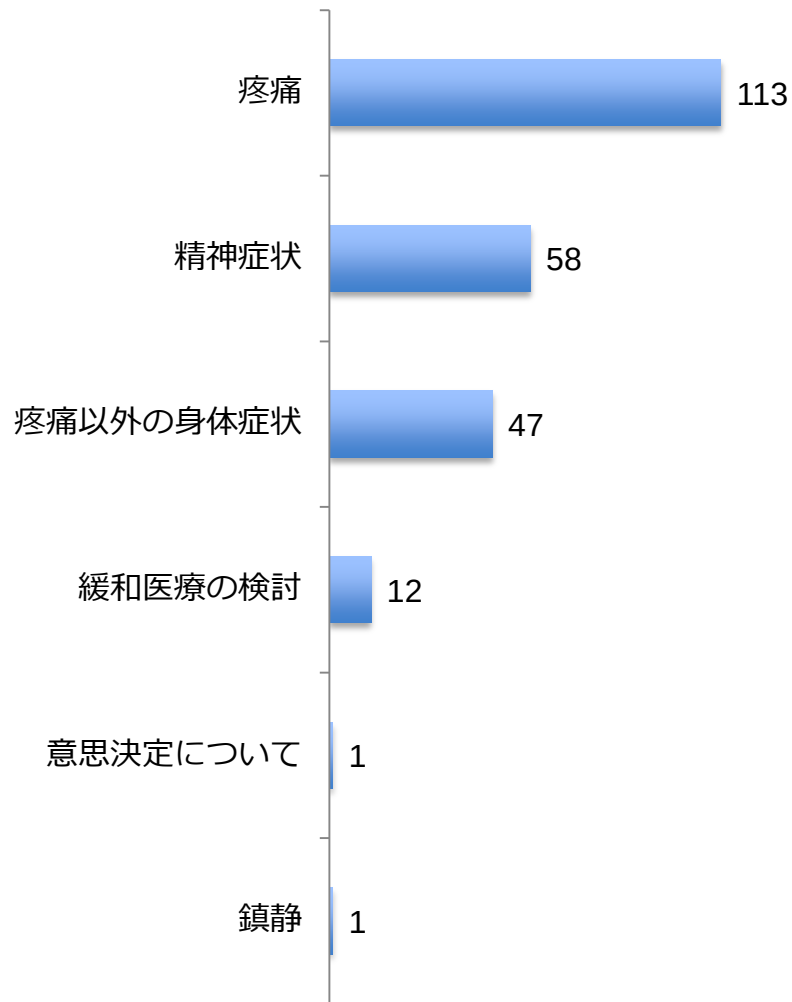
27年度緩和ケアチームコンサルテーション

全150件 内訳

疾患別件数

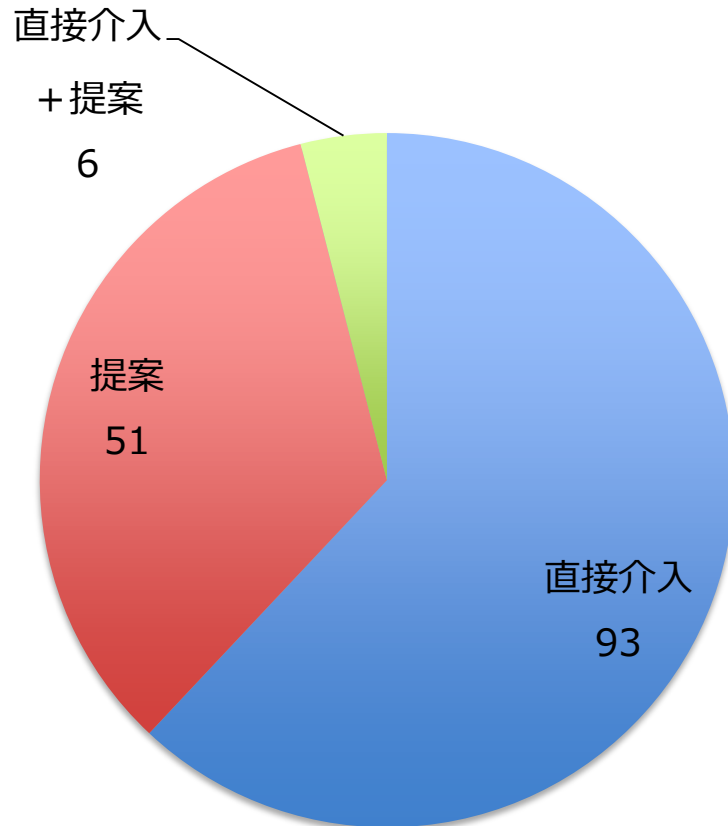


依頼内容（重複あり）

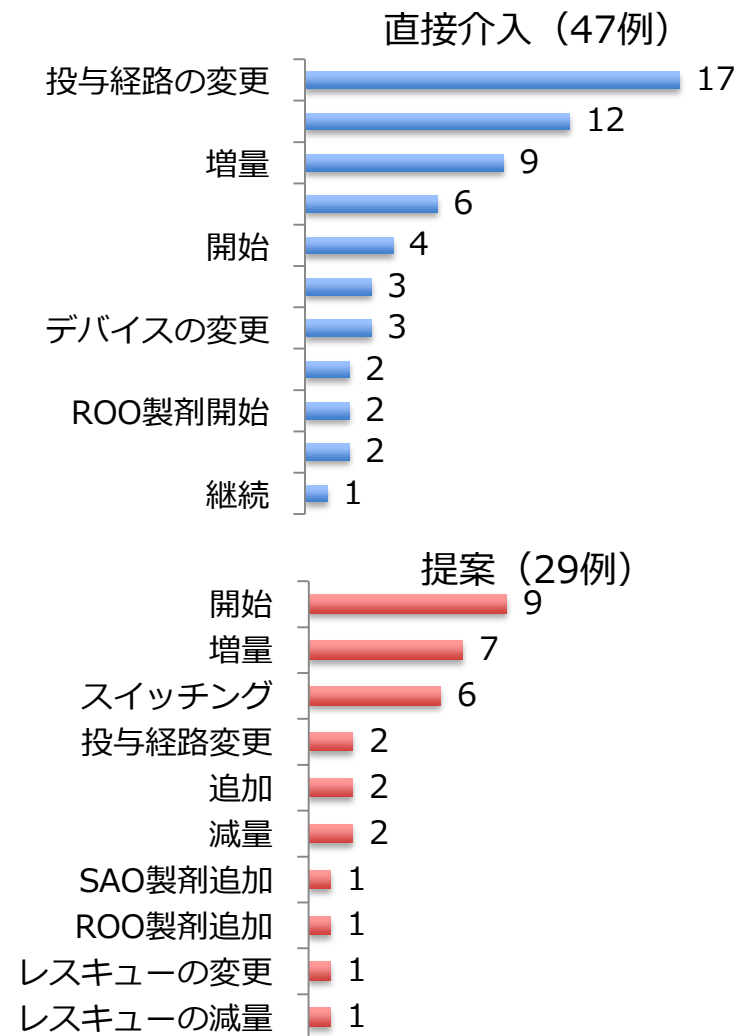


緩和ケアチームの活動

緩和ケアチームの介入状況



オピオイドに関することの内容 (重複あり)



1. がん患者の疼痛治療の原則

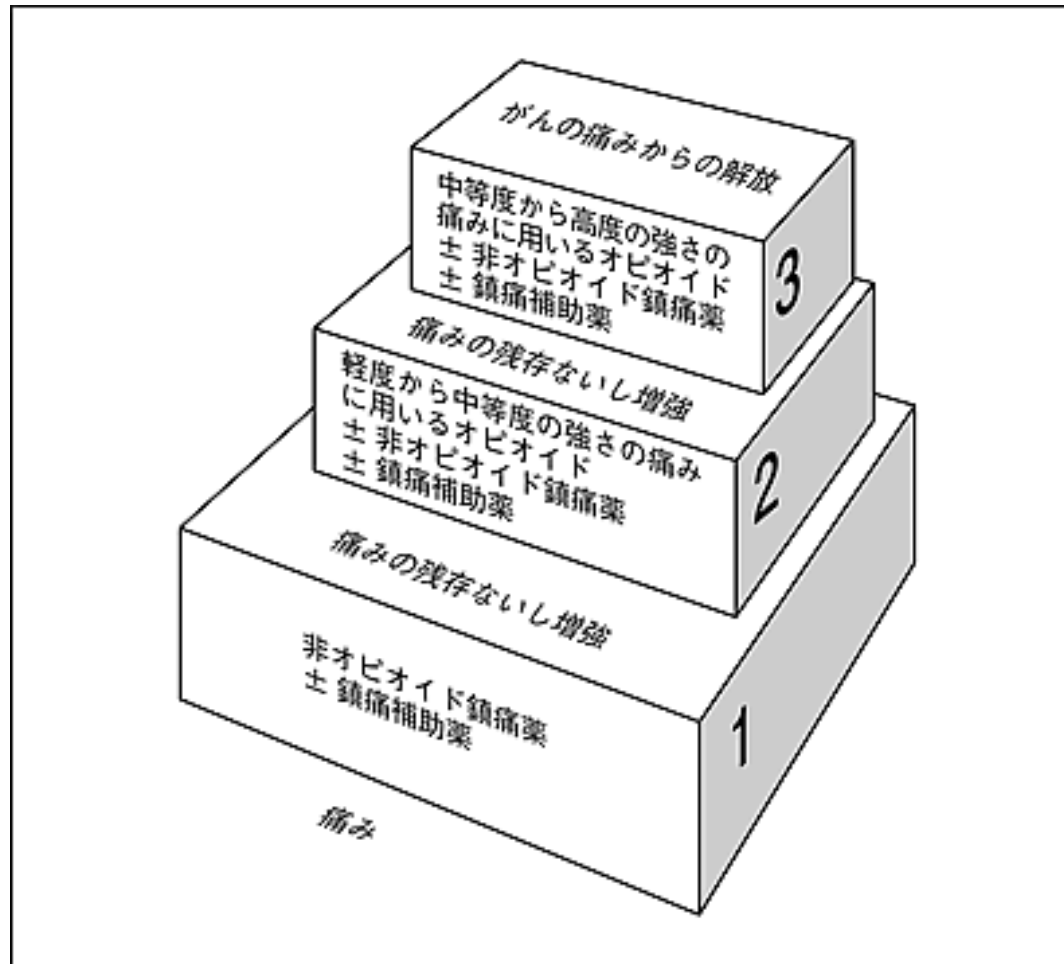
痛みの部位と経過を聞く

- 「どこが痛みますか？」と部位を確認し、身体診察を行う
- 痛みの原因となる病変があることを、必要に応じ画像検査などを用いて評価する
- 新しく出現した症状は、新しい病変や合併症の出現の可能性を考える必要がある
- がん患者の痛みがすべてがんによる痛みとは限らない

がん患者に生じる痛みの原因

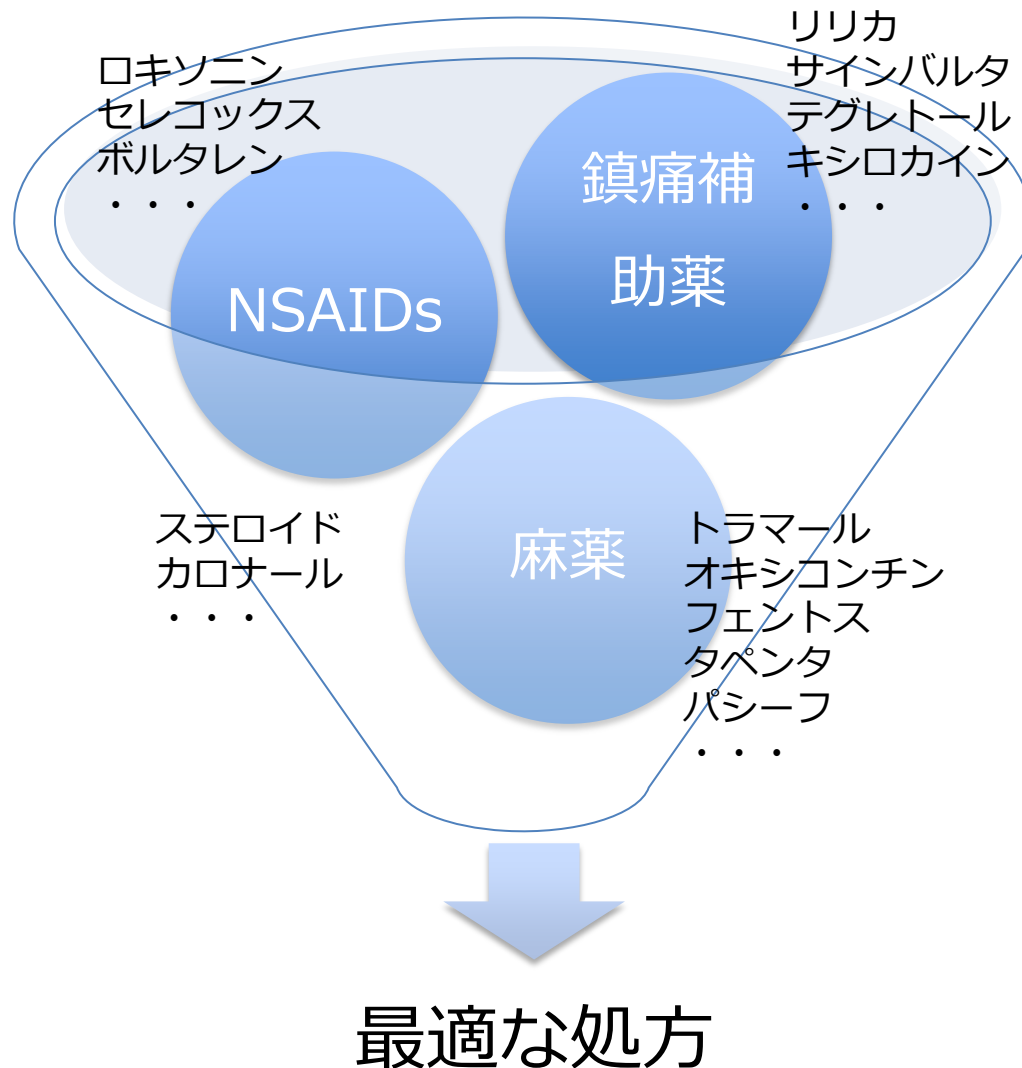
- **がん自体に起因する痛み**
 - 内臓や神経の破壊・虚血・圧迫・牽引
- **がん治療に伴って生じる痛み**
 - 術後痛、化学療法や放射線治療の有害事象
- **消耗や衰弱によって生じる痛み**
 - 筋肉や関節の萎縮・拘縮、褥創
- **がんとは直接関係のない痛み**
 - 変形性関節症、胃潰瘍や胆石などの偶発症

三段階除痛ラダー



癌の痛みからの解放 WHO編
(日本緩和医療学会ホームページより)

鎮痛に用いられる薬剤

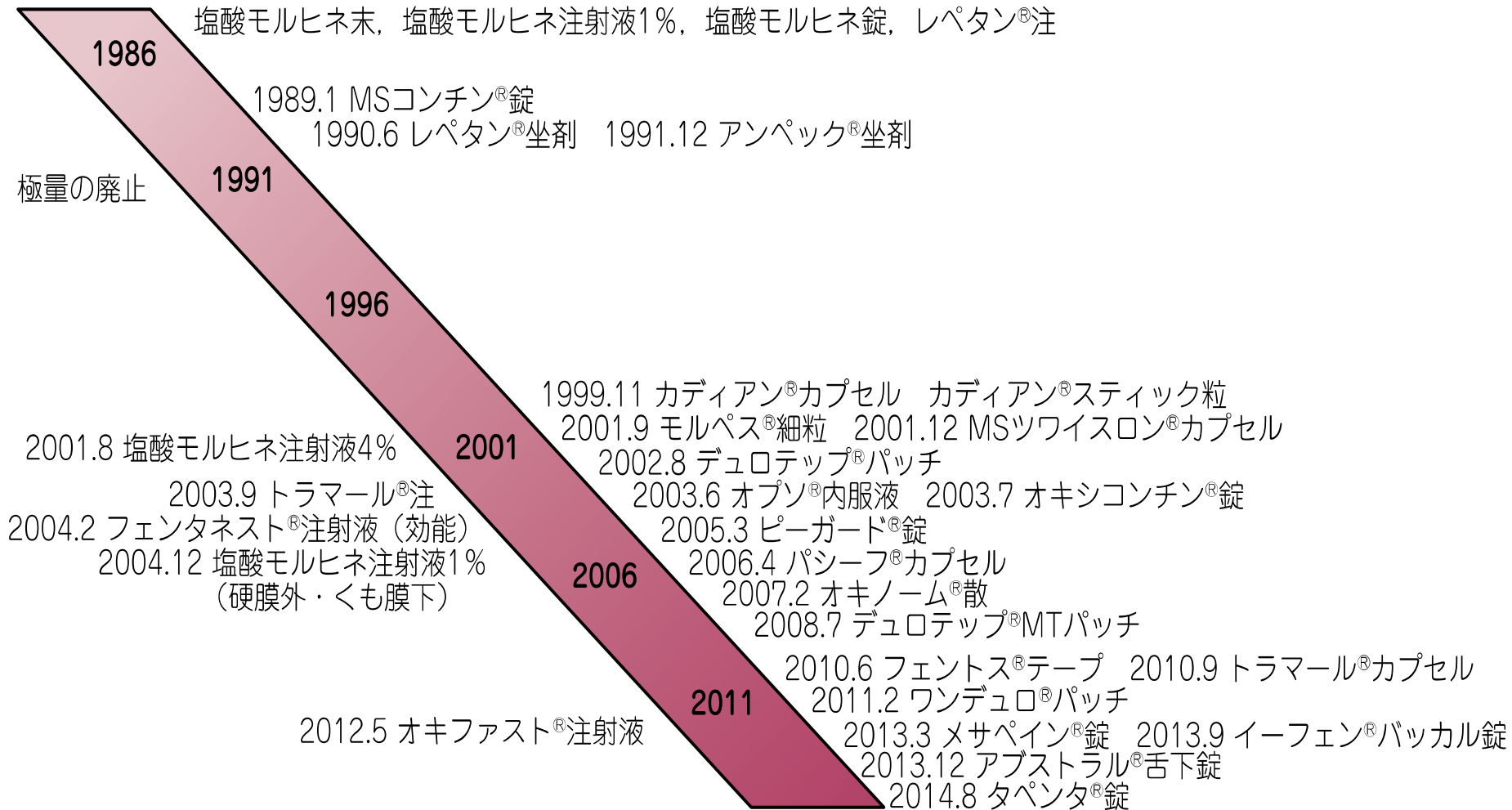


2. 麻薬の種類について考える

がん性疼痛の治療に使用されている 主なオピオイド

トラマドール
モルヒネ
オキシコドン
フェンタニル
タペンタドール
メサドン

主なオピオイド鎮痛薬の発売年月日



当院における医療用麻薬処方量（平成27年度）

薬品名	総計	単位
★MS-コンチン錠(10mg)	723	錠
パシーフカプセル (30mg)	1609	Cap
パシーフカプセル (120mg)	146	Cap
オブソ内服液(5 mg / 2.5 mL)	6874	包
塩酸モルヒネ錠(10mg)	1763	錠
アンベック坐剤 (10mg)	1323	個
アンベック坐剤 (20mg)	532	個
モルヒネ塩酸塩注 (10mg)	1565	A
モルヒネ塩酸塩注 (50mg)	583	A
アンベック注 (200mg)	305	A
オキシコンチン錠(5mg)	49329	錠
オキシコンチン錠 (20mg)	9817	錠
オキシコンチン錠 (40mg)	8323	錠
★オキノーム散 (2.5mg/包)	495	包
オキノーム散 (5mg/包)	22026	包
オキノーム散 (10mg/包)	19513	包
オキファスト注 (50mg)	1093	A
デュロテップMTパッチ (2.1mg/枚)	244	枚
デュロテップMTパッチ (4.2mg/枚)	160	枚
デュロテップMTパッチ (8.4mg/枚)	406	枚
フェントステープ (1mg/枚)	5484	枚
フェントステープ (2mg/枚)	5113	枚
フェントステープ (4mg/枚)	4205	枚
アブストラル舌下錠 (100μg)	3575	錠
アブストラル舌下錠 (200μg)	265	錠
●フェンタニル注 (0.1mg)	33356	A
●フェンタニル注 (0.5mg)	6734	A
メサベイン (5mg)	579	錠
メサベイン (10mg)	2811	錠

★院外処方

●手術室での使用がほとんど

モルヒネ

- オピオイド鎮痛薬の標準薬
- 剤型が豊富で、様々な投与方法に対応可能
- 呼吸困難に対して緩和効果が認められている
- グルクロン酸抱合で代謝される
- 腎機能障害で、代謝産物であるM6Gが蓄積して傾眠や呼吸抑制を起こしやすい
 - $\text{Ccr} < 30 \text{ ml/min}$ 、透析患者では使用すべきでない

Jpn J Cancer Chemother 39 (8): 1295-1299, August, 2012

オキシコドン

- オキシコンチン®5mg/錠製剤が、使いやすく、オピオイド開始時の事実上の標準薬となっている
- 便秘傾向が強いとされている
- 活性代謝産物は微量しか生成されず、腎機能障害による影響を受けにくい
- 主として肝臓のチトクロームP-450(CYP)により代謝される
 - 薬物相互作用に関して薬剤師と相談すること

フェンタニル

- 注射剤、経皮吸収型貼付剤、口腔粘膜吸収剤、舌下錠がある
- 他のオピオイドに比して便秘、眠気などの副作用の頻度が低い
- 腎機能障害患者にも使用できる
- 貼付剤という剤形のメリットは非常に大きい

レスキューに用いるフェンタニル製剤

- 口腔粘膜吸収剤（バツカル錠）と舌下錠
- Rapid Onset Opioid (ROO)
 - 速放性製剤よりも鎮痛効果の発現がやや速い
- 定時投与されているオピオイドの量とレスキューに用いるフェンタニル製剤の1回量との間には相関性が乏しい
- 必ず最低用量（50 μ gまたは100 μ g）から開始
- 効果と副作用を見ながら1回量を漸増する
- 1日あたりの使用回数に制限がある

タペンタドール

- タペンタ®25mgがオキシコンチン®5mg相当で、オピオイド開始時に使用できる
- μ オピオイド受容体への結合と、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用により、鎮痛効果を発揮する
- 他の第3段階オピオイドと比較して便秘や悪心・嘔吐を生じにくい
- がん疼痛治療における位置づけは確立されていない

メサドン

- NMDA受容体拮抗作用を有するオピオイド
- 半減期が長く、その個人差も大きいいため、
タイトレーションが難しく、**がん疼痛治療の
専門家（有資格者）によってのみ使用される
べきオピオイドである**
- QT延長による致命的な不整脈を生じるリスクがある
- モルヒネと比較して、腎機能低下例において安全に使用できる

オピオイドの選択の基本

- 軽度～中等度の痛みに対しては、トラマドールを選択するメリットがあるが、強度の痛みに対しては強オピオイドを選択する方がよい
- 強オピオイドの間で、鎮痛効果に差があるという証拠はない
- フェンタニルがモルヒネと比較して、便秘が少ないことに関しては証拠がある

オピオイドの選択にあたって検討する事項

1. 可能な投与経路

最も簡便で患者が好む投与経路から投与できるオピオイドを選択する。一般的には経口投与を優先する。

2. 合併症

腎機能障害のある患者では、モルヒネとコデインは避けることが望ましい。

3. 共存する症状

強い便秘や腸蠕動を低下させることを避ける必要がある病態では、フェンタニルが望ましい。また、呼吸困難がある場合にはモルヒネが望ましい。

4. 痛みの強さ

フェンタニル貼付剤は、投与量の迅速な変更が難しいため、痛みが不安定な場合は原則として使用しない。高度の痛みでは強オピオイドを使用する。

一般的に推測されていること

- モルヒネはオキシコドンやフェンタニルに比べて、せん妄が多い
- タペンタドールはオキシコドンやモルヒネに比べて消化器系の副作用が少ない
- フェンタニル貼付剤は初めてオピオイドを投与する場合に使用しても問題なく使用できる可能性がある（日本では不可）
- オピオイドスイッチングや投与経路の変更で鎮痛は改善する

3. 血中濃度を考える

オキシコンチン®

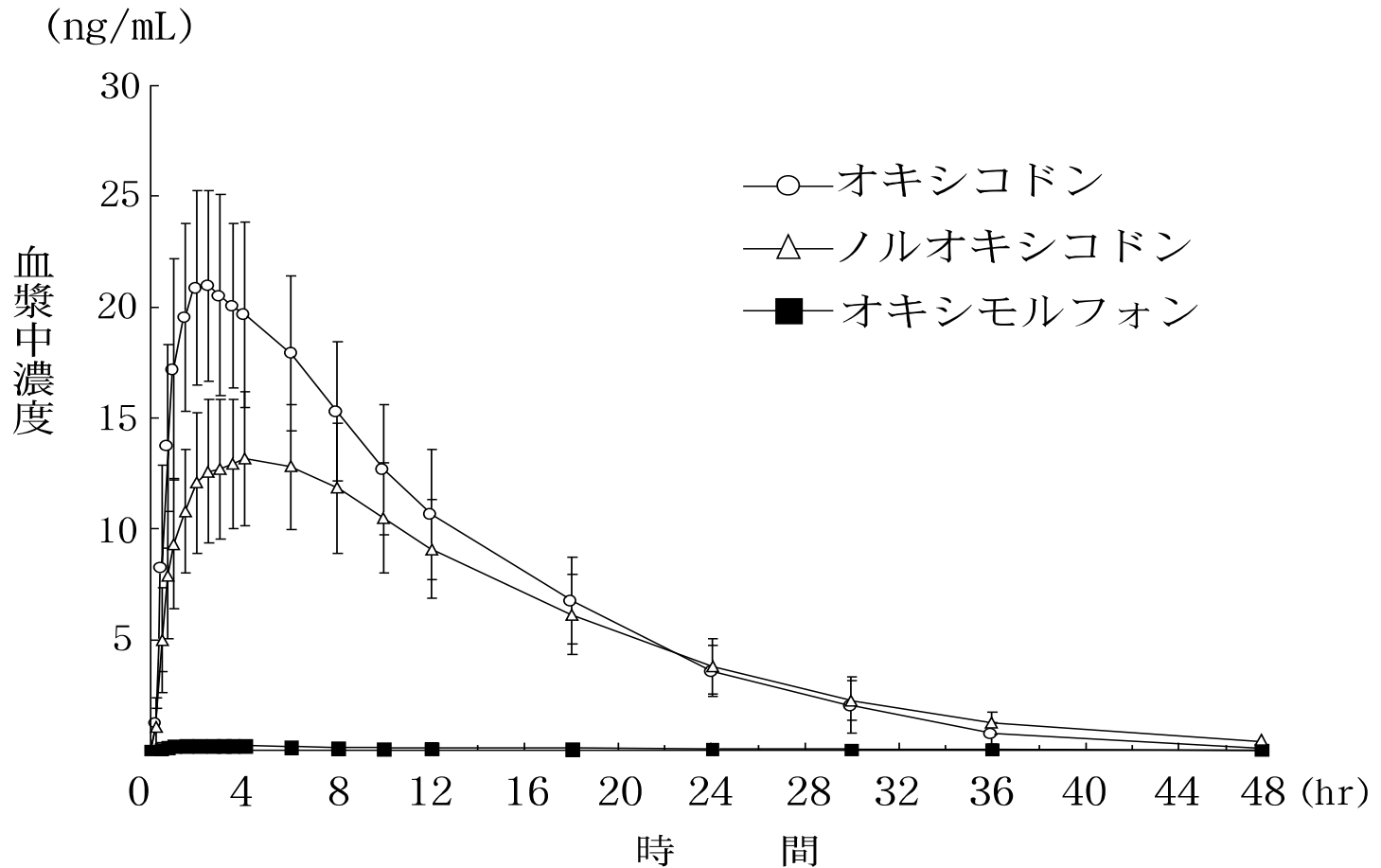
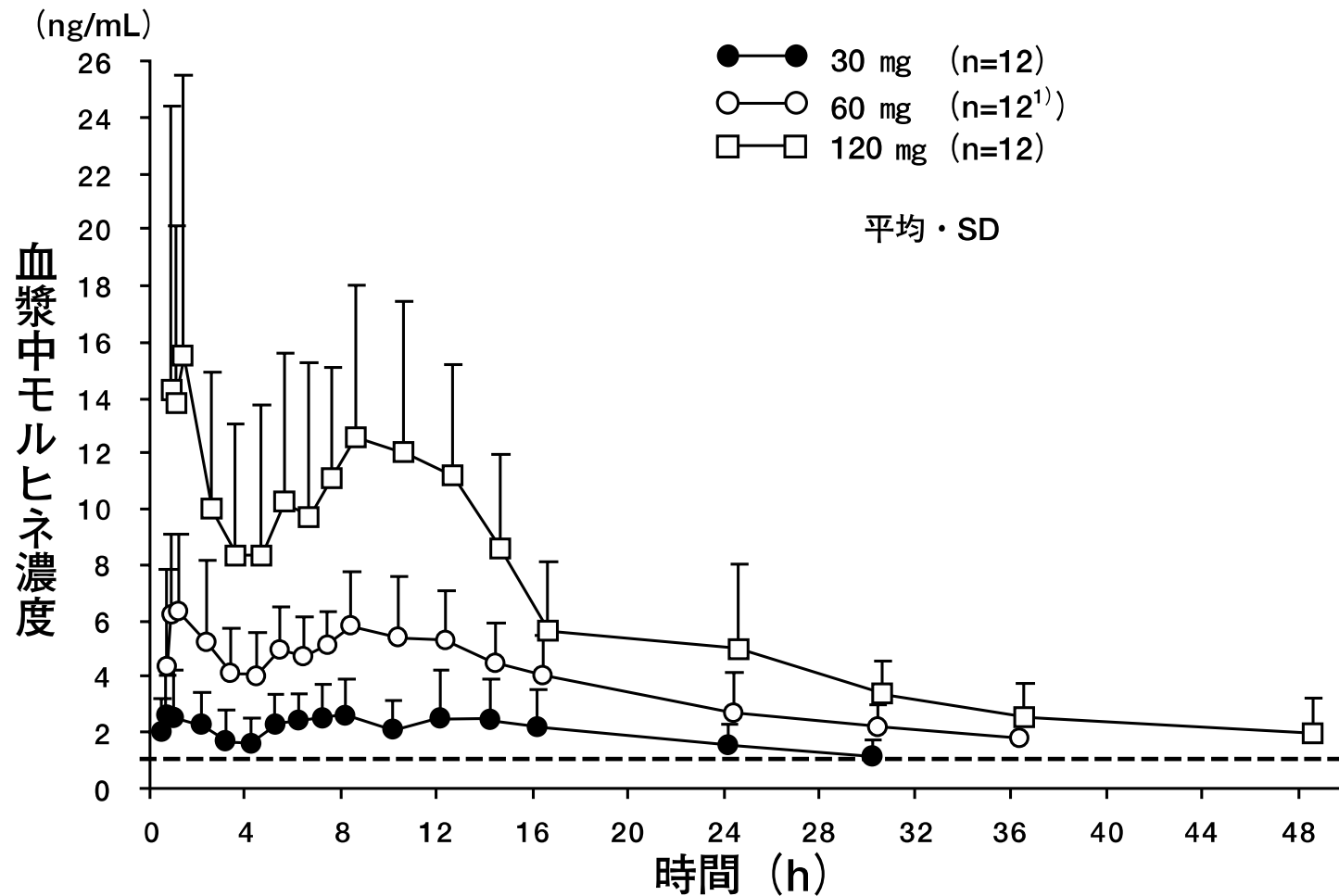


図1 経口投与時の血漿中オキシコドン，ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移 (20mg内服)

パシーフ®



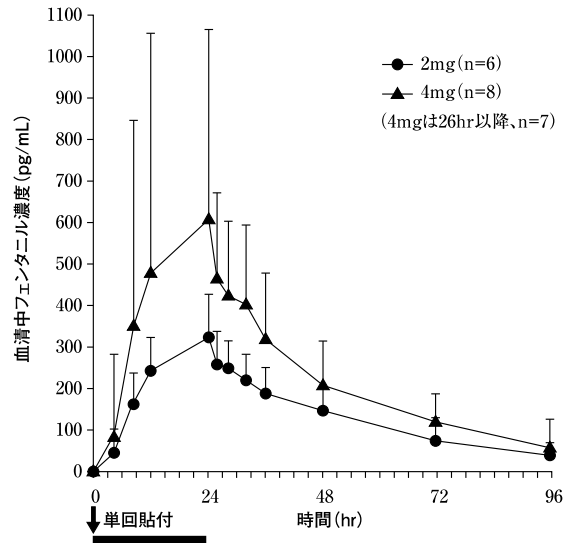
1) 投与後0.5時間：n = 11 (1例、採血時間が許容範囲から外れたため、要約統計量から除外した。)

血中濃度から考えられること

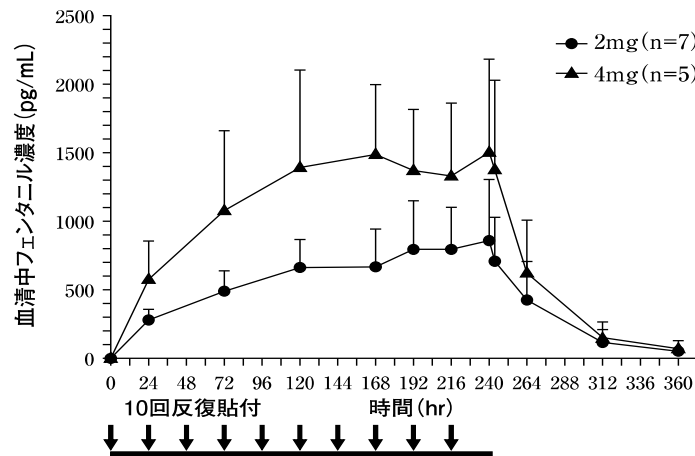
- 徐放剤といえども血中濃度の変動はかなり大きい
- ピークをうまく利用するように計画することができればよい
- ピークで副作用が発生しやすい
- 場合によっては、1日2回内服の薬剤を1日3回内服とする、1日1回内服の薬剤を1日2回内服とする等の工夫をしてもよい

フェンタニル貼付剤

フェントステーブ®

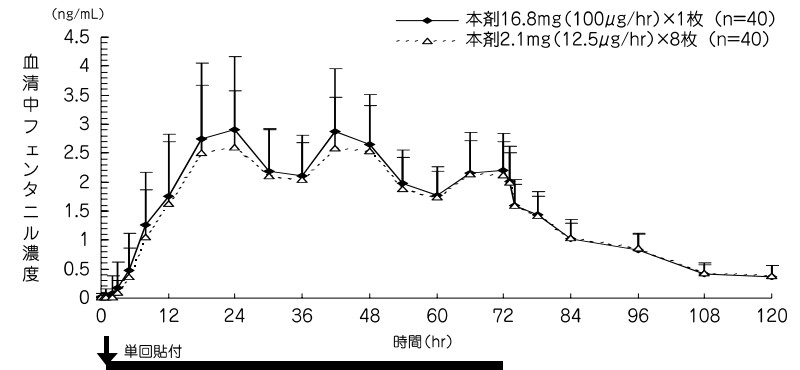


血清中フェンタニル濃度 (平均値+標準偏差) 推移

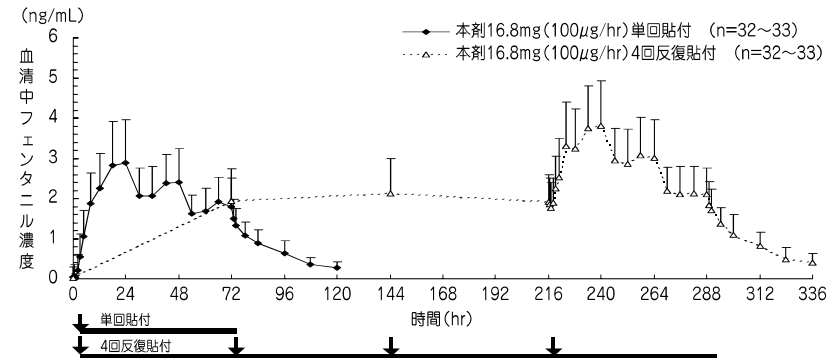


血清中フェンタニル濃度 (平均値+標準偏差) 推移

デュロテップMTパッチ®



本剤16.8mg (100 μ g/hr) 1枚又は2.1mg (12.5 μ g/hr) 8枚を単回 (72時間) 貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均+標準偏差)



本剤16.8mg (100 μ g/hr) 単回 (72時間) 又は4回反復 (計288時間) 貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均+標準偏差)

血中濃度から考えられること

- フェントステープ®では長期間にわたって少しずつ血中濃度が上昇する
- デュロテップMTパッチ®では、貼付1日目の血中濃度が最も高く、2日目3日目と減少する

オキノーム®

オキノーム5mg内服

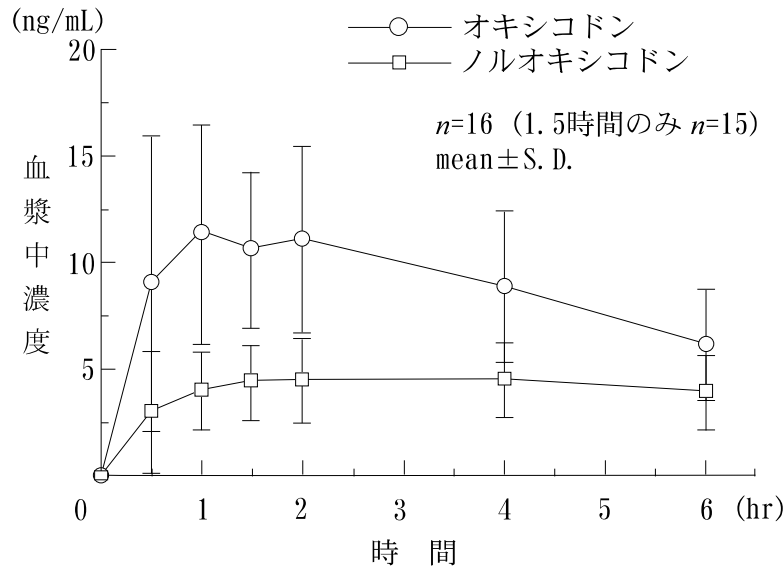


図2 オキシコドン塩酸塩散5mg 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₆ (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2.5	オキシコドン	18	6.80 ± 1.89	1.9 ± 1.4	28.3 ± 6.4	6.0 ± 3.9
	ノルオキシコドン		2.32 ± 1.18	2.1 ± 1.4	9.59 ± 5.26	—
5	オキシコドン	16 ^{注1}	13.7 ± 4.8	1.7 ± 1.3	53.2 ± 20.0	4.5 ± 2.3
	ノルオキシコドン		5.28 ± 1.91	1.8 ± 1.2	23.8 ± 9.5	—

注1：1.5時間のみ n=15

(測定法：化学発光検出 HPLC) (mean ± S. D.)

オキシコンチン20mg内服

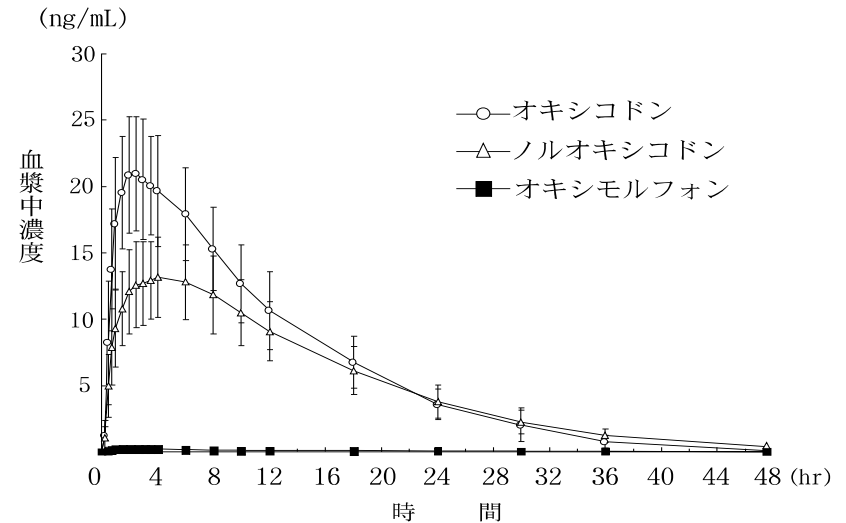


図1 経口投与時の血漿中オキシコドン，ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移

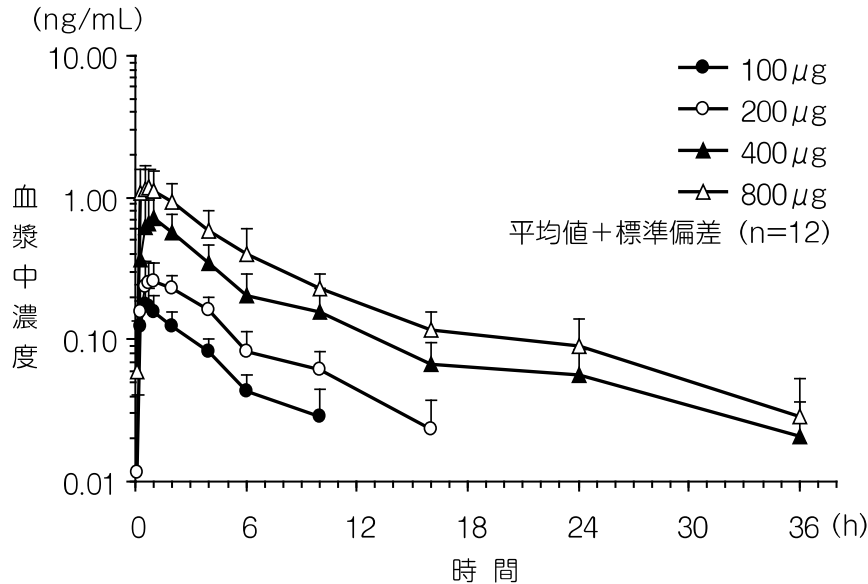
表1 薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
オキシコドン	24	23.3 ± 3.1	2.5 ± 1.4	303.5 ± 61.8	5.7 ± 1.1
ノルオキシコドン		14.3 ± 2.8	3.8 ± 1.8	246.7 ± 55.8	7.0 ± 1.3
オキシモルフォン		0.3 ± 0.1	2.0 ± 1.1	4.2 ± 2.0	16.8 ± 8.9

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

ROO (Rapid Onset Opioid)

アブストラル®



薬物動態パラメータ

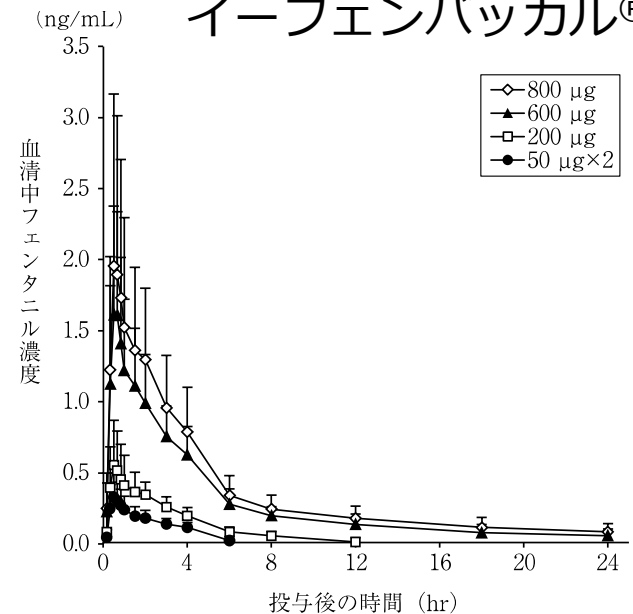
(n=12)

投与量	t _{max} * (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
100 µg	0.50 (0.31-2.00)	0.187 ±0.061	0.974 ±0.332	5.02 ±2.58
200 µg	0.87 (0.27-4.00)	0.302 ±0.092	1.92 ±0.53	6.67 ±2.01
400 µg	1.00 (0.50-1.99)	0.765 ±0.288	5.49 ±1.93	13.5 ±5.0
800 µg	0.50 (0.25-1.00)	1.42 ±0.47	8.95 ±2.97	10.1 ±3.4

平均値 ± 標準偏差

* 中央値 (最小値-最大値)

イーフェンバッカル®



(平均値 + 標準偏差)

図1 平均血清中フェンタニル濃度の経時的推移
(30分で嚥下した場合)

表1 フェンタニルの薬物動態パラメータ
(30分で嚥下した場合)

薬物動態パラメータ	50 µg x 2 (N=22)	200 µg (N=22)	600 µg (N=22)	800 µg (N=22)
C _{max} (ng/mL)	0.357 ± 0.160	0.627 ± 0.292	1.885 ± 0.723	2.336 ± 1.058
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.252 ± 0.369 ^{a)}	2.037 ± 0.671	7.999 ± 2.737	10.441 ± 4.452
t _{max} (hr) ^{b)}	0.585 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 2.000)	0.670 (0.330, 3.000)
t _{1/2} (hr)	3.369 ± 2.705 ^{a)}	3.035 ± 1.636	10.174 ± 5.419	10.487 ± 5.193

平均値 ± 標準偏差

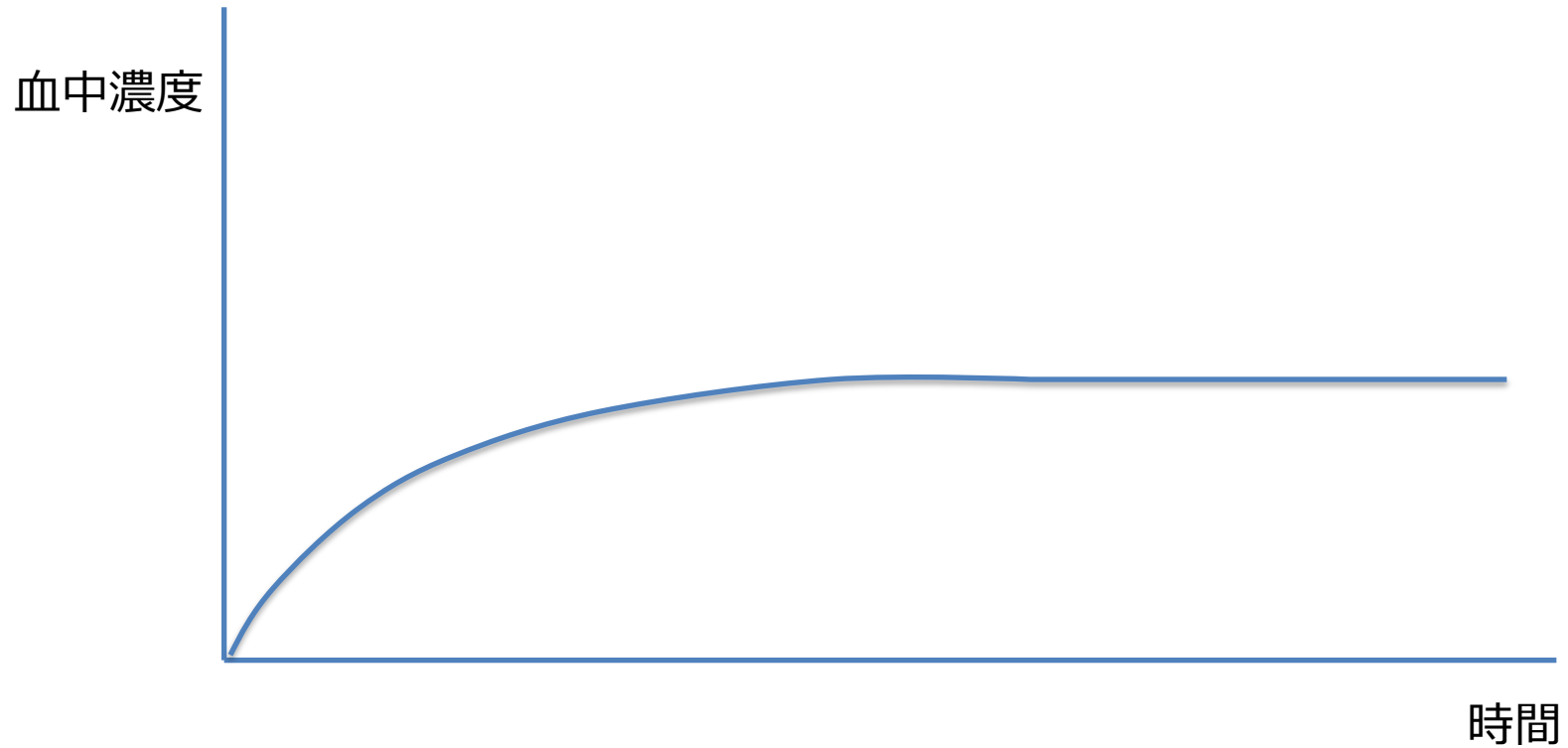
錠剤を投与した30分後にも依然錠剤の一部が残存していれば、被験者は嚥下するように指示され、必要に応じて水で嚥下した。

a) N=21

b) 中央値 (範囲)

添付文書

持續靜注・持續皮下注



持続注射のメリット

- 内服のような血中濃度の変動がなく、安定した投与が可能
- 内服と同力価の持続注射の場合、血中濃度のピークが低くなり副作用が軽減できる可能性がある
- 少量でも大量でも投与が容易
- ボーラス投与を併用することで、突出痛への対応ができる（PCA）

PCA(Patient Controlled Analgesia)

持続投与量：

点滴が閉塞しない程度の流量（0.5～2ml/h程度）となるように濃度を調節

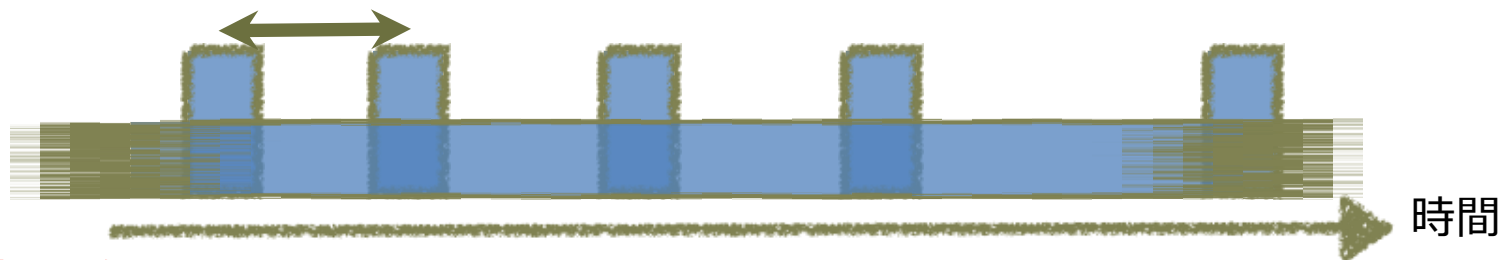
持続を0、または少量とする時はリザーバー内にヘパリンを混入

ボーラス投与量：

通常1時間量

ロックアウト時間：

静注PCAの場合5～15分程度



時間有効回数：

ロックアウト時間と組み合わせて安全性を高めることができる

PCA使用 34症例



Smith medical ホームページより

オキファスト	14
モルヒネ	10
フェンタニル	7
オキファスト→モルヒネ	1
モルヒネ→オキファスト	1
オキファスト→フェンタニル	1

PCAの利点

1. 患者さんがボタンを押すことで、自ら疼痛をコントロールできる
2. 経口よりも効果が迅速
3. 頻回の疼痛にも対応できる
4. 消化管が利用できない場合に有用
5. オピオイドの必要量が速やかに見積もれる

おわりに

- 医療用麻薬の使用方法について概説した
- 日本でも多くの医療用麻薬が使用可能となっており、適切な医療用麻薬を適切な使用方法で用いることで、より良い疼痛コントロールが得られる可能性がある
- 各薬剤の特性を見極めて処方することが望まれる