

第11回 がん薬物療法勉強会（自治主催）



ここがポイント！

医療用麻薬の基本的な 考え方と処方意図

自治医科大学附属さいたま医療センター
緩和ケアチーム薬剤師 中川 朗宏

2024/09/11

COI開示

発表者名： 中川 朗宏

講演に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

本日のお話

- ① がん患者のかかえる痛みとは
- ② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方
- ③ オピオイドの用量調節・レスキューの使い方
- ④ 副作用マネジメントのポイント

本日のお話

- ① **がん患者のかかえる痛みとは**
- ② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方
- ③ オピオイドの用量調節・レスキューの使い方
- ④ 副作用マネジメントのポイント

緩和ケアとは・・・

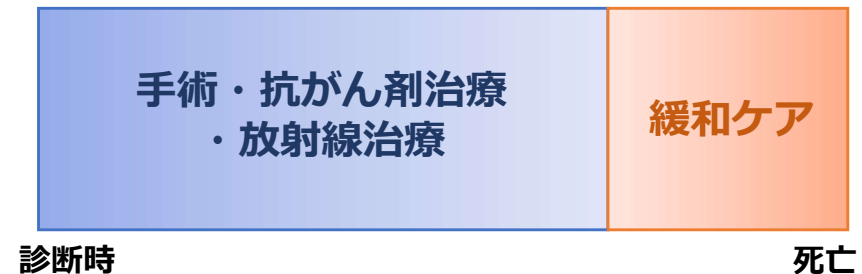
命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族のQOLを、

- ・痛みやその他の身体的
- ・心理社会的
- ・スピリチュアル

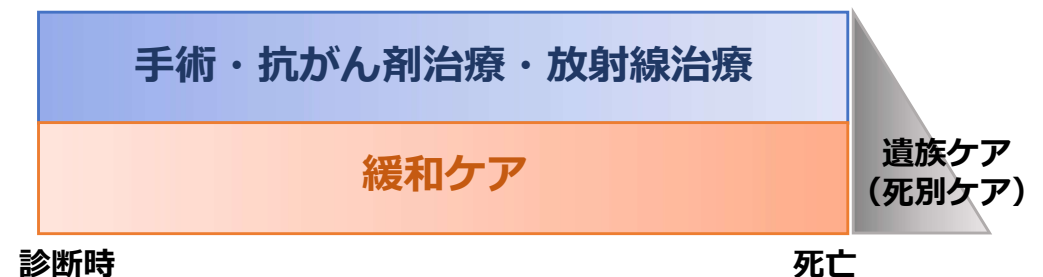
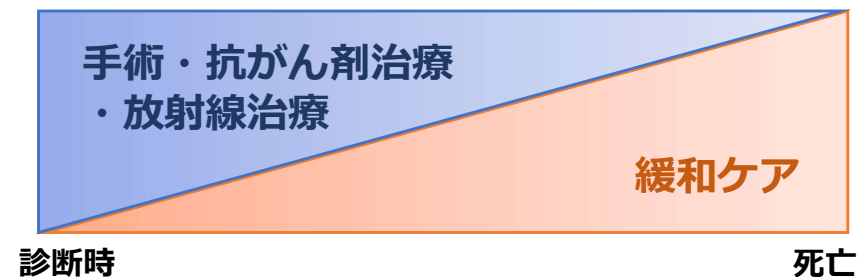
な問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで、苦痛を予防して和らげる事を通じて向上させるアプローチである。

WHO（世界保健機関）による緩和ケアの定義
（2018年改訂版）

〈従来の考え方〉終末期のみに緩和ケアを実施

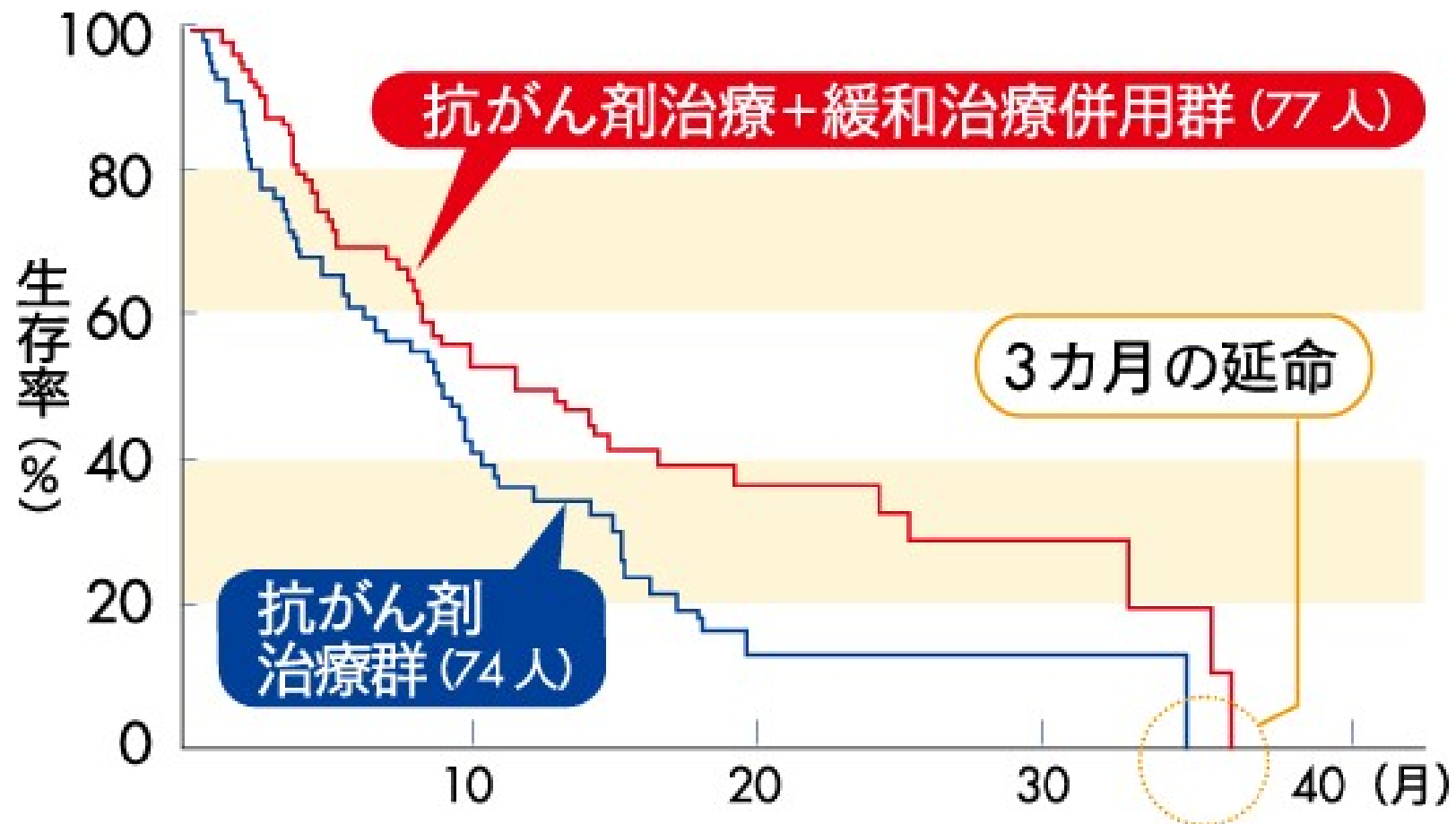


〈現在の考え方〉がんと診断されたときから緩和ケアを実施



緩和ケアの延命効果

抗がん剤治療と同時に緩和治療を併用した場合の延命効果
 ⇒早期の緩和ケアの上乗せは辛い痛みを取るだけでなく、うつ症状の緩和や生存期間への影響も



痛みの種類

がん患者の抱える痛みは以下の4つに分類される

がん自体による痛み



がん疼痛

がん治療による痛み



がんに関連する痛み



がん以外の疾患による痛み



治療の目標設定

痛みのマネジメントにおいて、現実的かつ段階的な目標設定をすることが大切とされる。

第1目標： 夜間の睡眠の確保

⇒痛みに妨げられずに夜は良眠できる状態

第2目標： 安静時の痛みの消失

⇒日中に静かにしていると痛まないような状態

第3目標： 起床時や体動時の痛みの消失

⇒歩いたり、体を動かしても痛くない状態

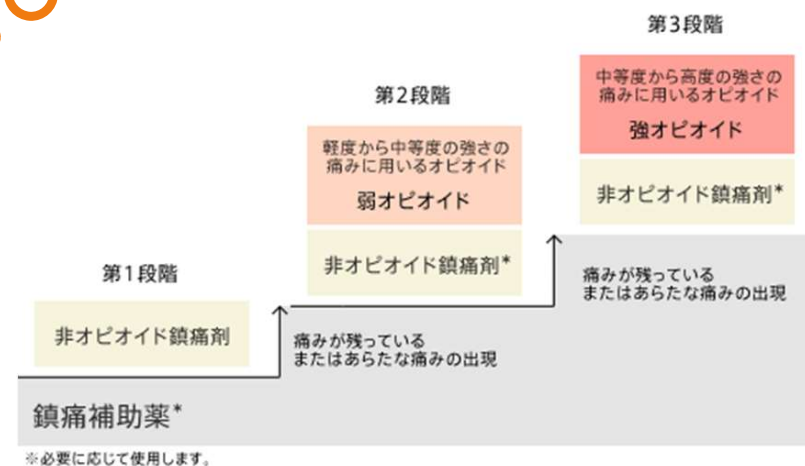
段階的に目標を設定して鎮痛効果を確認！！

鎮痛薬使用の5原則？

WHO方式がん疼痛治療法における「鎮痛薬の使用法」は、「鎮痛薬使用の5原則」と「三段階除痛ラダー」から成り立っていたが...

1. **by mouth**
(経口的に)
2. **by the clock**
(時間を決めて規則正しく)
3. ~~**by the ladder**~~
(~~除痛ラダーに沿って効力順に~~)
4. **for the individual**
(患者さんごとに個別の量で)
5. **with attention to detail**
(その上で細かい配慮を)

4原則へ：
除痛ラダーに沿っての
項目が削除



痛みの強さに応じた鎮痛薬の選択



	軽度の痛み (1～3)	中等度の痛み (4～6)	高度の痛み (7～10)
推奨	非オピオイド鎮痛薬 ・アセトアミノフェン ・NSAIDs	強オピオイド ・モルヒネ ・ヒドロモルフォン ・オキシコドン ・フェンタニル (タペンタドール)	
条件付き 推奨	—	・メサドン（他の強オピオイドで適切な鎮痛が得られない時）	—
		弱オピオイド （強オピオイドが投与できない時） ・コデイン ・トラマドール ・ブプレノルフィン（高度の腎機能障害がある時）	

※神経障害性疼痛、骨転移、適切な鎮痛が得られない場合は鎮痛補助薬の使用やオピオイドの変更を検討する

痛みの神経学的分類

分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	・皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織などの体性組織	・食道、胃、小腸などの管腔臓器 ・肝臓などの被膜をもつ固形臓器	・末梢組織、脊髄神経などの痛みの伝達路
侵害刺激	・切る、刺す、叩くなどの機械的刺激	・管腔臓器の内圧上昇 ・臓器被膜の急激な進展 ・臓器局所および周囲組織の炎症	・神経の圧迫、断裂
例	・骨転移局所の痛み ・術後早期の創部痛 ・筋膜や骨格筋の炎症に伴う筋攣縮	・消化管閉塞に伴う腹痛 ・肝臓腫瘍内出血に伴う上腹部、側腹部痛	・がんの腕神経叢浸潤に伴う上肢のしびれ感を伴う痛み ・脊椎転移の硬膜外浸潤、脊髄圧迫症候群に伴う背部痛
痛みの特徴	・局在が明確な持続痛 ・体動に伴って増悪する	・局在が不明確 ・深く絞られるような、押されるような痛み	・障害神経支配領域のしびれ感を伴う痛み ・電気が走るような痛み
	ズキズキ、ヒリヒリ、うずくような、しみるような	鈍い、重い、ズーン、圧迫されたような	ジンジン、ビリビリ、針で刺すような
鎮痛薬の効果	・非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが有効 ・体動時痛には鎮痛薬以外の治療も必要ことが多い ・病態に基づく鎮痛補助薬の併用が必要な場合もある	・非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが有効 ・消化管の通過障害による痛みへの効果は限定的	・鎮痛薬の効果が乏しいときには、鎮痛補助薬の併用が効果的な場合がある

オピオイドに対する反応性

① オピオイドに 良く反応する痛み	全身投与したオピオイドで消失する痛み ・ 内臓転移よる痛み、軟部組織浸潤による痛みなどをはじめとする体性痛の大部分
② オピオイドに ある程度反応する痛み	オピオイドも効果を示すが、他の治療法と併用すると除痛の質が高まる痛み ・ 骨転移痛 ・ 神経圧迫による痛み 。。。 オピオイドが効きにくい痛み？
③ オピオイドに 反応しない痛み	オピオイドでは緩和しないが、他の治療法が奏功する痛み ・ 痛覚伝導路の病変による痛み ・ 交感神経が関与した痛み ・ 筋の攣縮による痛み
④ オピオイドが有効ではあるが、オピオイドを使うべきではない痛み	・ 消化管の攣縮による疝痛 ・ 胃の拡張不全による痛み

オピオイド抵抗性になる 可能性のある痛み

- ・ 体性痛の体動時痛

例： 骨転移、皮膚転移による体動時痛

- ・ 神経障害性疼痛

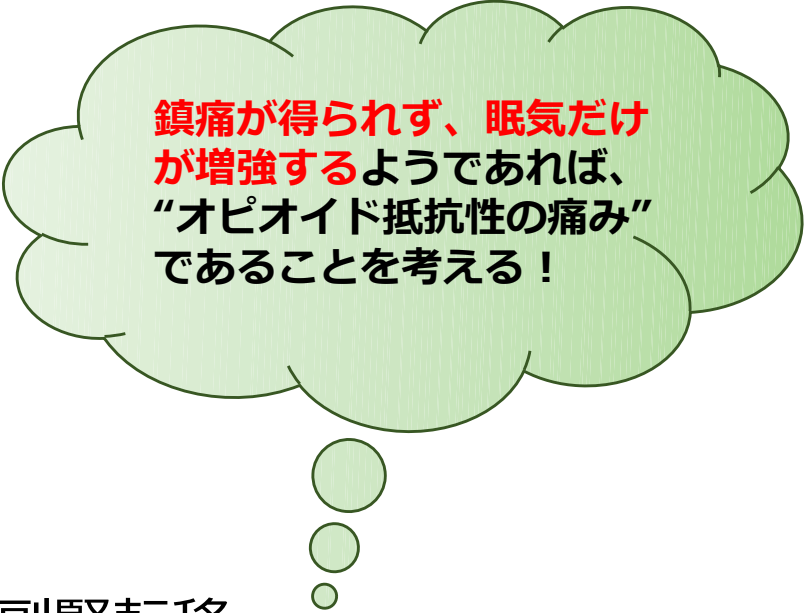
- ・ リンパ節転移による痛み

神経障害性疼痛をきたすことが多い

- ・ 後腹膜腫瘍による痛み

腹腔神経叢浸潤をきたすことが多い

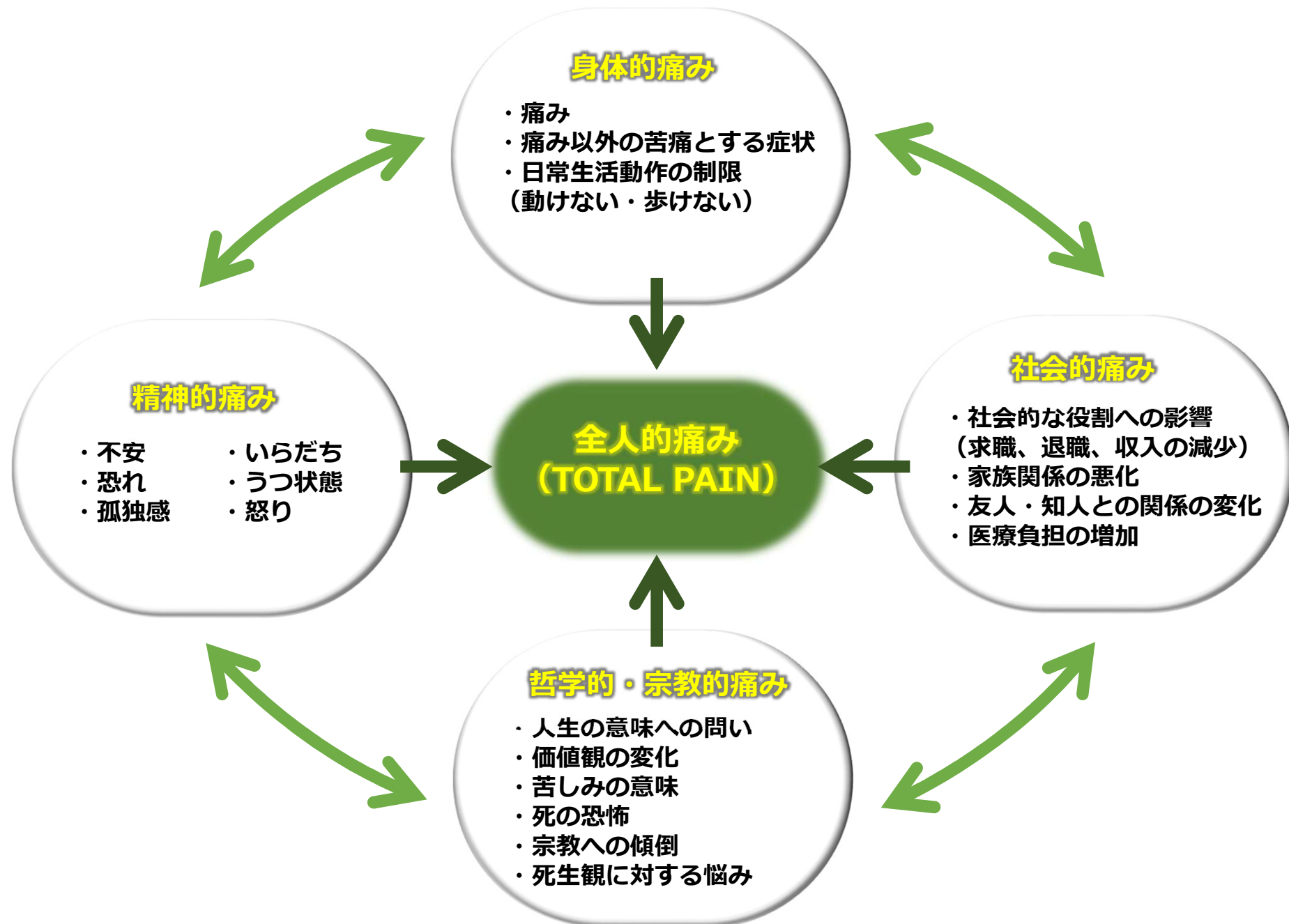
例： 膵臓がん、傍大動脈リンパ節転移、副腎転移

A green thought bubble with a tail pointing towards the bottom right, containing red and black text.

鎮痛が得られず、眠気だけ
が増強するようであれば、
“オピオイド抵抗性の痛み”
であることを考える！

※やみくもにオピオイドを増量していくと、傾眠やせん妄に
⇒かえって患者のQOLを低下させてしまうことに…

全人的苦痛 (Total Pain)



当院の緩和ケアチーム

チームとしての活動

- ・入院患者カンファレンス、病棟ラウンド
- ・オピオイドラウンド
- ・緩和ケア研修会（PEACE）の実施
- ・院内マニュアルの整備

緩和ケア外来

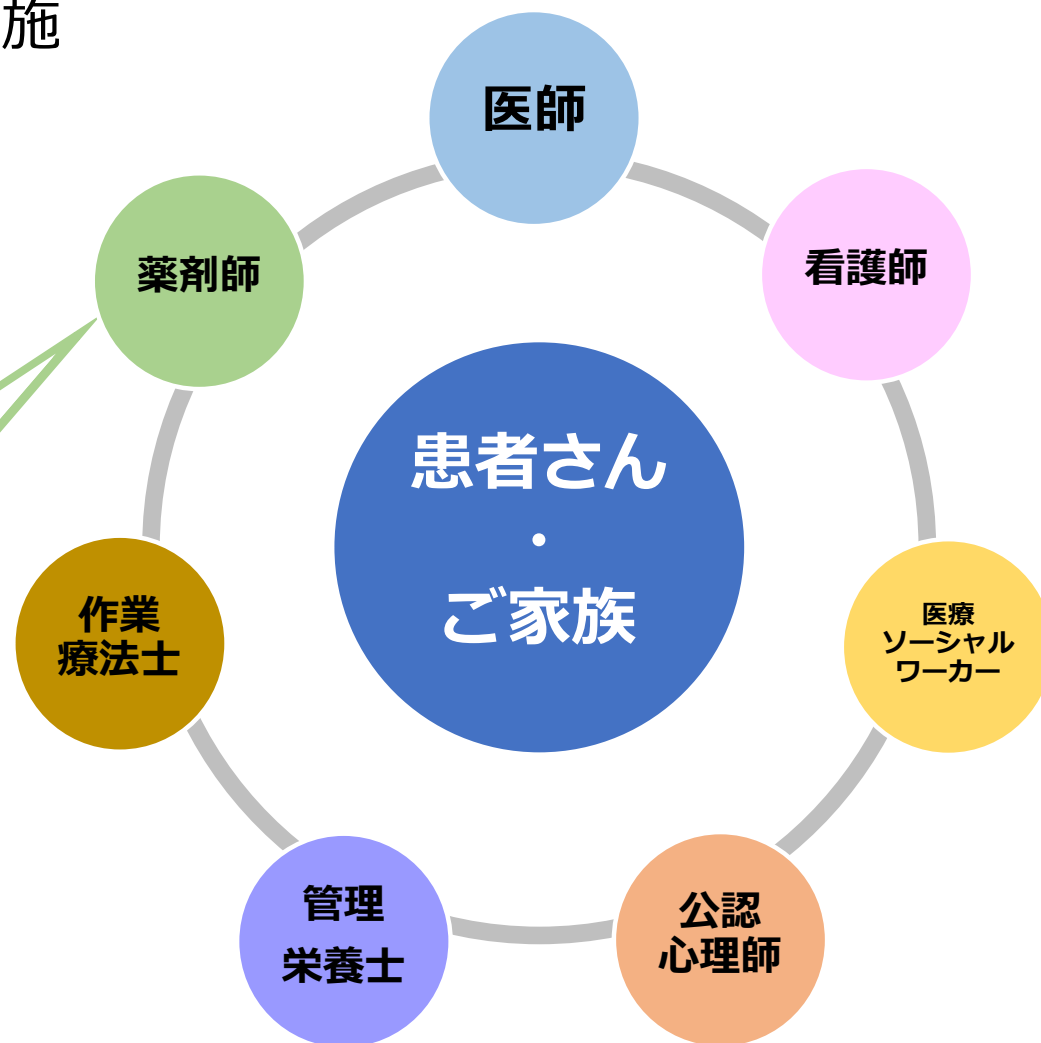
- ・週3日（月、火、金曜日）
※月、火は薬剤師も同席

薬剤師の役割

☞医療者に対する薬物療法への
助言・提言を行う

☞オピオイドをはじめとする鎮痛薬の
投与量・用法や、併用薬との相互作用
をチェックする

☞患者と家族に対する服薬指導



痛みの治療



- ・ オピオイド
(医療用麻薬)
- ・ NSAID s
- ・ 鎮痛補助薬

本日のお話

- ① がん患者のかかえる痛みとは
- ② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方**
- ③ オピオイドの用量調節・レスキューの使い方
- ④ 副作用マネジメントのポイント

オピオイド製剤の種類

コデイン



モルヒネ



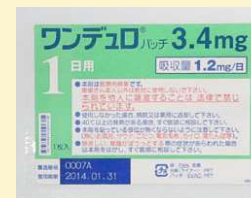
ヒドロモルフォン



オキシコドン



フェンタニル



トラマドール



非
麻
薬

オピオイドと麻薬

オピオイド

医療用麻薬

コデイン散 (10%)
コデイン錠20mg
モルヒネ
オキシコドン
フェンタニル
メサドン
タペンタドール など

麻薬指定なし

コデイン散 (1%)
コデイン錠5mg
トラマドール
ペンタゾシン
ブプレノルフィン
ナロキソン など

オピオイドではないが
麻薬指定されているもの
⇒ケタミン、コカイン

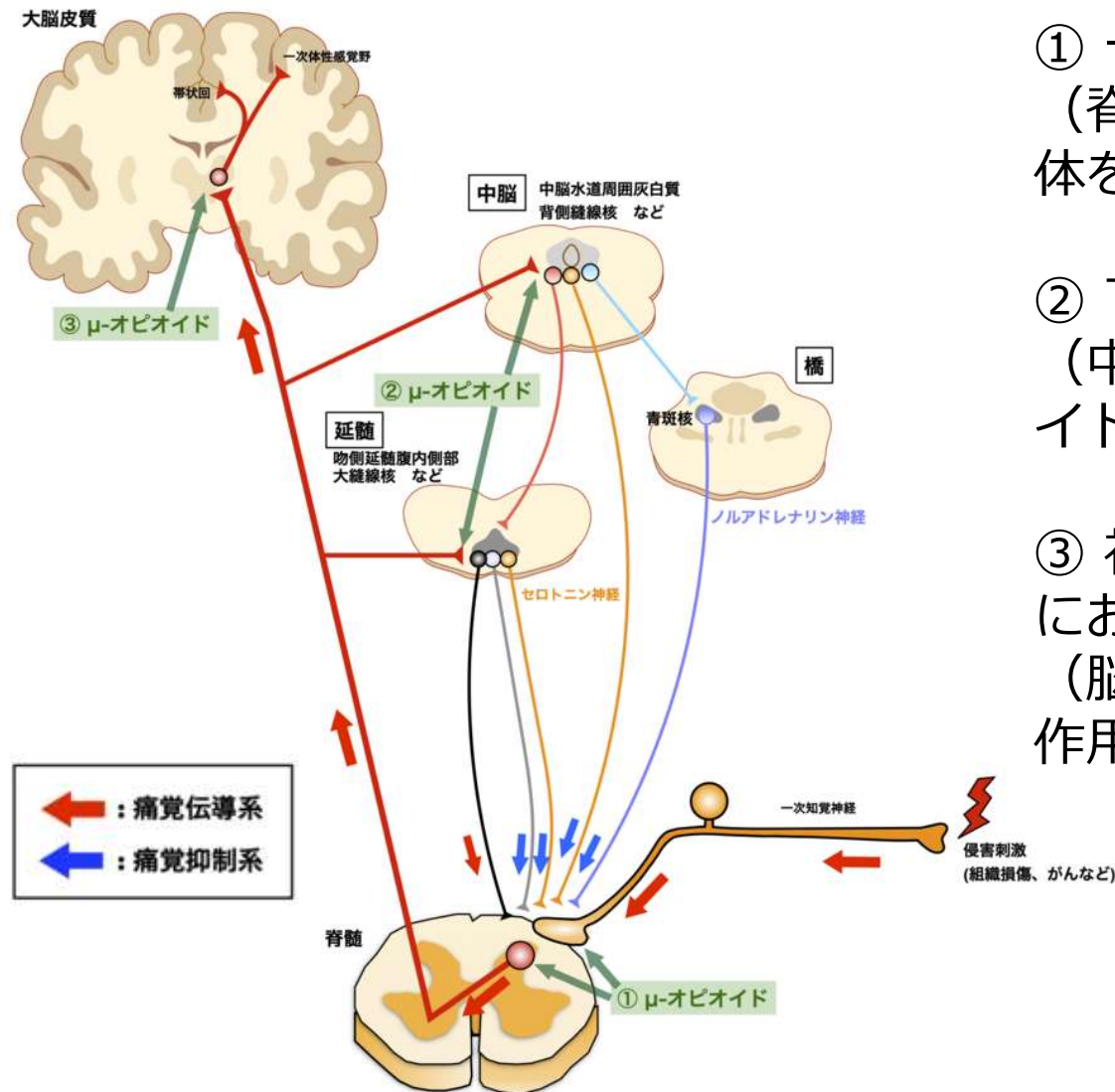
その他の“ドラッグ”
⇒LSD、MDMA など

麻薬及び向精神薬取締法

覚せい剤

大 麻

オピオイド鎮痛薬による 鎮痛作用の発現機序



- ① 一次知覚神経からの痛覚伝達の抑制
(脊髓後角における μ オピオイド受容体を介した作用)
- ② 下行性抑制系の賦活
(中脳や延髄領域に存在する μ オピオイド受容体を介した作用)
- ③ 視床中継核／視床下部／大脳知覚領における痛覚伝達や痛覚発現の抑制
(脳内の μ オピオイド受容体を介した作用)

モルヒネ

【長所】

- ・代謝がグルクロン酸抱合のため薬物相互作用が少ない
- ・呼吸苦に対しての効果が認められている
- ・各種剤型が豊富にそろっている
 - ※徐放性製剤（錠剤、カプセル剤、細粒）、坐薬
 - 速放性製剤（水剤、錠剤）、注射薬（+α：原末、水剤）
- ・経管投与患者さんへ徐放性製剤が使用可能

【欠点・注意点】

- ・腎機能低下時には、代謝物（M-6-G）の蓄積による傾眠や呼吸抑制が問題となることがある！

コデイン



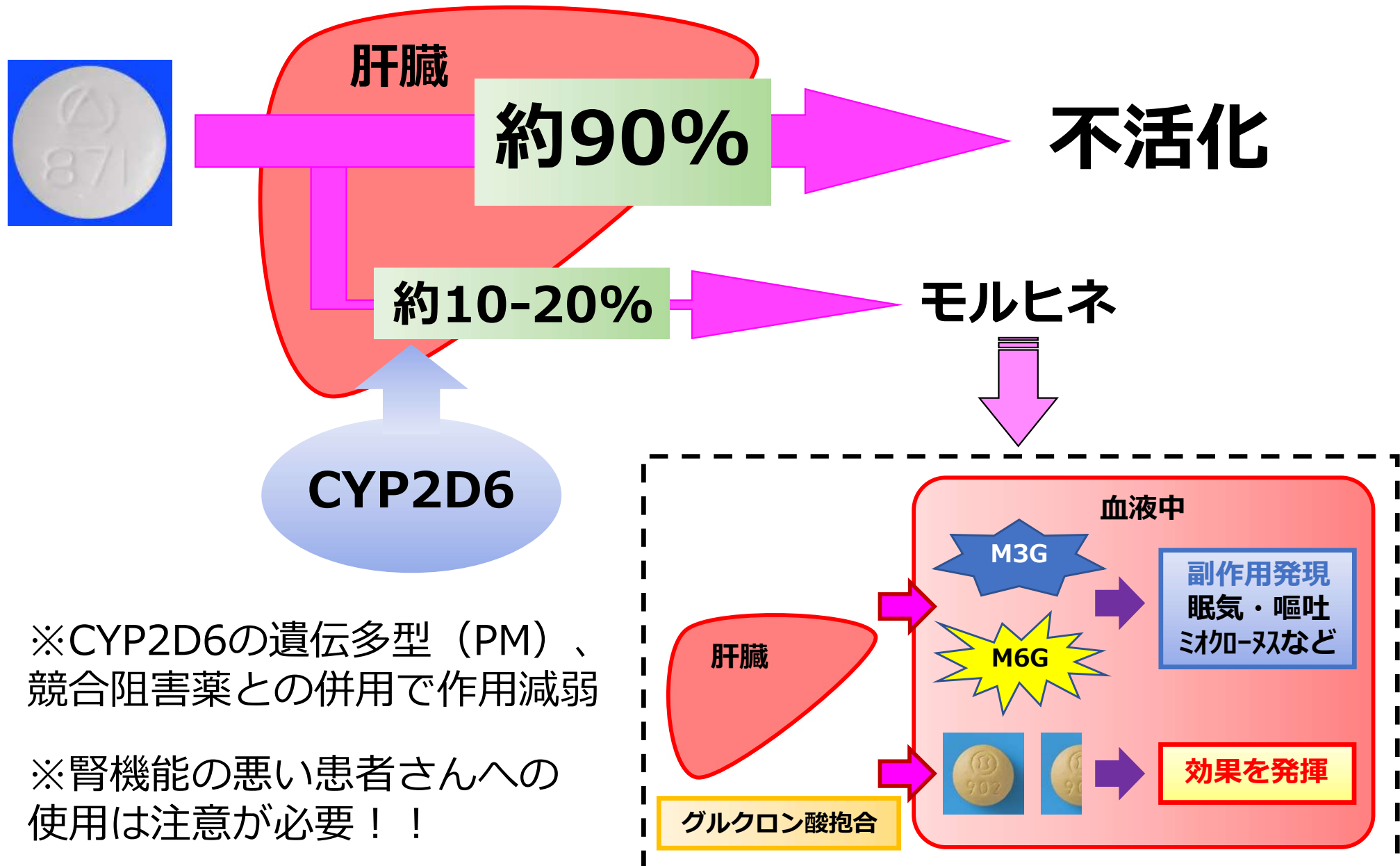
【特徴】

- ・ 肝臓で代謝されて約10%がモルヒネとなり、鎮痛効果を示す
- ・ 鎮痛効果には天井効果（有効限界）が存在する
（報告によって差はあるが、200～300mg程度）
- ・ 咳止めとして市販薬にも含まれている ⇒導入に使いやすい！！

【欠点・注意点】

- ・ 腎機能低下時にはモルヒネ同様、代謝物の蓄積による副作用に注意が必要（弱オピオイドだから安全、ではない）！！
- ・ 日本人の20～40%は代謝酵素活性が低いとされる
- ・ 徐放性製剤がないため、持続痛に使用する場合には1日の服用回数が多くなる

コデインの代謝と遺伝子多型



オキシコドン

【利点】

- ・ 腎機能低下時でも活性代謝物の蓄積は臨床上問題にならない
- ・ 呼吸苦の緩和にも有効性が示唆されている
- ・ 一部の神経障害性疼痛にも効果がある…？

【欠点・注意点】

- ・ CYP3A4／CYP2D6で代謝されるため相互作用に注意が必要
- ・ 高濃度の注射薬がないため、高用量投与時には薬液量が多くなってしまう

【その他特徴】

- ・ 改変防止製剤（TRF：Tamper Resistant Formulation）、ナロキソン添加製剤など、乱用防止の工夫がされている

フェンタニル

【利点】

- ・ 経口投与が困難な場合にも投与可能
- ・ 腎機能低下時にも活性代謝物の蓄積は認められない
- ・ μ 1受容体への選択性高い $\Rightarrow$ 便秘、眠気が起こりにくい

【欠点・注意点】

- ・ 経口的に使用できない $\Rightarrow$ 貼付剤特有の注意点多！
- ・ CYP3A4で代謝されるため相互作用に注意が必要
- ・ 呼吸苦へのエビデンスが少ない
- ・ 鎮静、呼吸抑制の安全域が狭い
- ・ 鎮痛耐性が起こりやすいことが報告されている
- ・ 即効性製剤はあるが、特殊な使用法を厳守する必要がある

フェンタニル貼付剤で オピオイド導入は原則NG！！

- ・ 疼痛コントロールの達成までに時間がかかる
- ・ 皮膚の状態、皮下脂肪量により吸収が不安定となる
- ・ 発熱時や熱源により吸収量に変化がみられる
- ・ 微調整ができない
- ・ 状況によっては安全性に問題がある

フェンタニル貼付薬の調剤が可能な患者さん $\equiv$ 他のオピオイドが一定期間投与され、
忍容性が確認された患者さん

※但し、フェントステープの最小規格（0.5mg）での導入は可能
（2020年6月より）

ヒドロモルフォン

【利点】

- ・ 徐放性製剤は1日1回服用で良い
- ・ 徐放性製剤の最小開始量が2mg/日
※経口モルヒネ換算で10mg/日 ⇒最低用量で導入できる！
- ・ 呼吸苦に対しての効果もあると言われている！？
※モルヒネ > ヒドロモルフォン ≧ オキシコドン
- ・ 代謝がグルクロン酸抱合のため薬物相互作用が少ない
- ・ 腎機能の低下した患者さんにも比較的安全に使用可能

【欠点・注意点】

- ・ 徐放性製剤と速放性製剤の剤型が同じ ⇒誤服用のリスク？

トラマドール

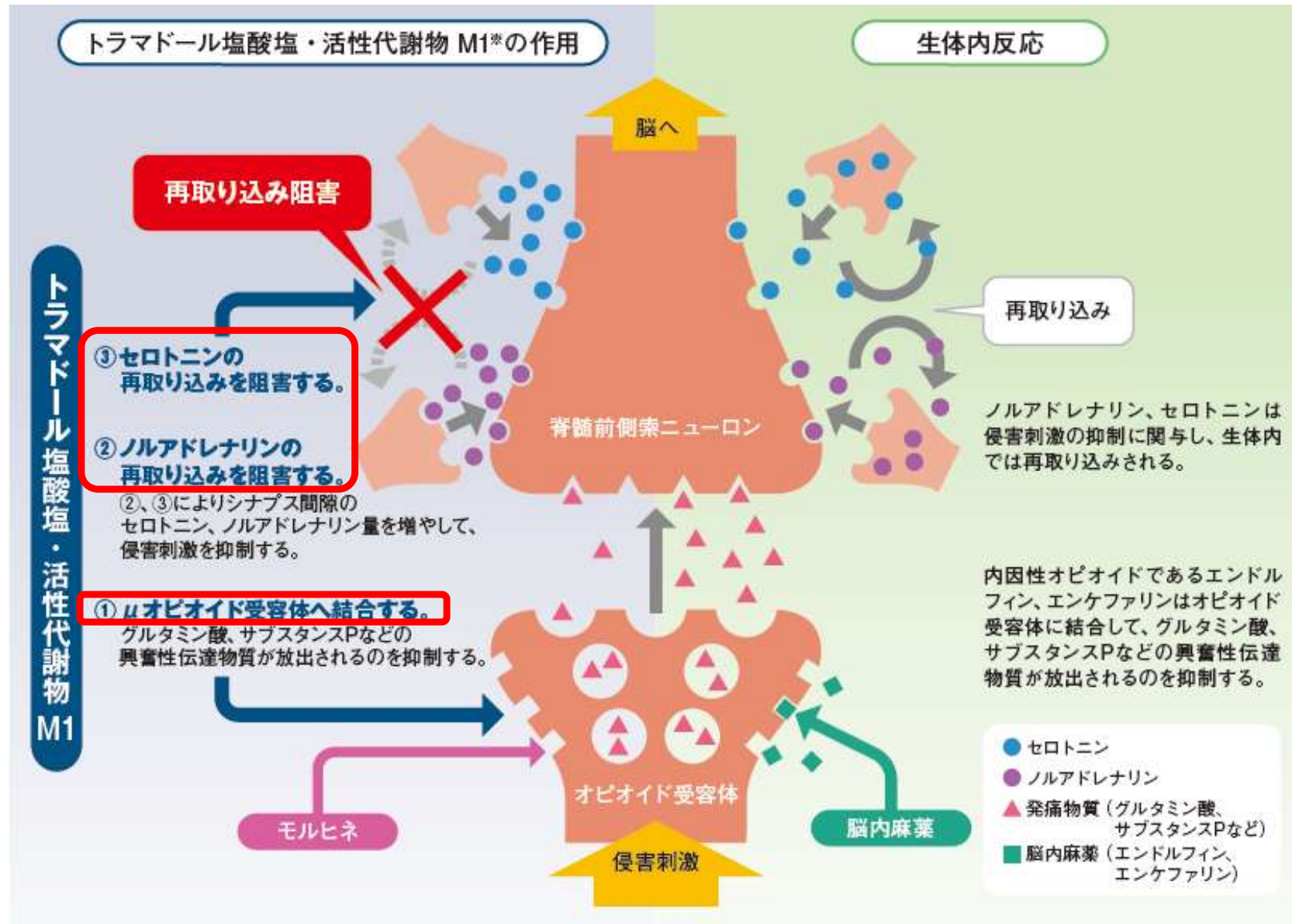
【特徴】

- ・麻薬に指定されていないオピオイド鎮痛薬
- ・軽度から中等度の痛みに用いる（弱オピオイド）
- ・オピオイド鎮痛薬が苦手とする神経障害性疼痛にも有効性あり
- ・副作用としての便秘や尿閉が少ない

【欠点・注意点】

- ・CYP2D6により活性代謝物に変換される
- ・腎機能低下時には代謝物の蓄積による副作用増強に注意
- ・1日最大投与量は400mgまでと上限がある
※有効限界は300mg/日程度 ⇒これ以上は強オピオイドへ
- ・副作用として痙攣、セロトニン症候群のリスクがある

トラマドールの作用機序



※トラマドール塩酸塩及び活性代謝物M1のμオピオイド受容体への親和性は、それぞれモルヒネの約1/1000、約1/10である。

トラマドールとトラムセット

商品名	トラマール錠 (トラマドール塩酸塩錠)	トラムセット配合錠 (トアラセット配合錠)
配合成分	トラマドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩 + アセトアミノフェン
販売規格	2規格 (25mg錠・50mg錠)	1規格 (TRAM : 37.5mg + APAP : 325mg)
適応症	非オピオイドで治療困難な ・ 疼痛を伴う各種癌 ・ 慢性疼痛	非オピオイドで治療困難な ・ 非がん性慢性疼痛 ・ 抜歯後の疼痛
最大投与量	100mg/回、400mg/日まで	8錠/日まで (トラマドールとして300mg)

【注意点】

TRAM : 37.5mg = 経口モルヒネ換算7.5mg
= 経口オキシコドン5.0mg

- ・ WHOのガイドラインでも合剤は“推奨しない”としている
⇒ 独立して調節できない、APAPの中毒量となりうるリスク
- ・ レスキューとして他の製剤が必要になる

薬剤師の視点・ 使い分けのポイント

- ・ 腎機能障害患者さんへの投与のしやすさ
- ・ 薬物相互作用
- ・ 便秘の頻度
- ・ 呼吸困難感への効果
- ・ 使える製剤の多さ
- ・ 神経障害性疼痛への効果 などなど…

オピオイドの使い分け

薬剤	腎機能	相互作用	便秘	呼吸苦	剤型
モルヒネ	×	○	高	◎	内服：錠・カプセル・細粒 レスキュー：錠・水 / 坐剤 注射：1%・4%製剤
オキシコドン	○	注意	高	○	内服：錠のみ レスキュー：錠・散・水 注射：1%製剤のみ
フェンタニル	◎	注意	低	×	内服：貼付のみ（1日・3日製剤） レスキュー：バツカル錠・舌下錠 注射：0.005%製剤のみ
ヒドロモルフォン	○	○	高	○	内服：錠のみ レスキュー：錠のみ 注射：0.2%・1.0%製剤
コデイン	×	注意	高	○	徐放性製剤：なし 速放性製剤：錠・散 注射：なし
トラマドール	△	注意	低	?	徐放性製剤：錠のみ（合剤あり） 速放性製剤：錠のみ 注射：なし

オピオイドの選択：腎機能

薬剤	腎機能	備考
モルヒネ	×	・ M3G：活性（－） ・ M6G：活性（＋）⇒蓄積が問題に
オキシコドン	○	・ ノルオキシコドン：活性（－） ・ オキシモルフォン：活性（＋）⇒ごく微量
フェンタニル	◎	・ ノルフェンタニル：活性（－）
ヒドロモルフォン	○	・ H3G：活性（－）
コデイン	×	・ モルヒネ ➡ M3G、M6G ⇒蓄積が問題に
トラマドール	△	・ M1：活性（－） ・ M2：活性（＋） ※ともに腎排泄

オピオイドの選択：相互作用

薬剤	相互作用	評価
モルヒネ	グルクロン酸抱合	○
オキシコドン	CYP3A4 (CYP2D6)	注意
フェンタニル	CYP3A4	注意
ヒドロモルフォン	グルクロン酸抱合	○
コデイン	CYP2D6	注意
トラマドール	CYP2D6 (CYP3A4)	注意

薬物動態学的相互作用だけでなく、薬力学的相互作用にも注意！！
⇒中枢抑制作用、抗コリン作用など

【併用される事の多い薬剤】

- ・ 非定型抗精神病薬
- ・ 定型抗精神病薬
- ・ ベンゾジアゼピン系
- ・ 三環系抗うつ薬
- ・ 神経障害性疼痛治療薬
- ・ オピオイドの併用
(・ アルコール)

オピオイドと併用頻度の高い CYP阻害薬・誘導薬（食品）

	強	中
CYP2D6阻害作用	キニジン パロキセチン シナカルセト テルビナフィン	セレコキシブ デュロキセチン エスシタロプラム ミラベグロン
CYP3A阻害作用	イトラコナゾール ボリコナゾール クラリスロマイシン	フルコナゾール、ミコナゾール、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、アプレピタント、イマチニブ、クリゾチニブ、ジルチアゼム、ベラパミル、トフィソパム、グレープフルーツジュース
CYP3A誘導作用	カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン リファブチン セント・ジョーンズ・ワート	モダフィニル ボタンセン

CYP3A4阻害薬・誘導薬 とオピオイドの併用による影響

併用薬（投与方法）	オキシコドンの薬物動態				
	投与経路	AUC	C _{max}	T _{1/2}	薬理作用
ボリコナゾール（200mg×2、経口） 阻害強度：強	経口	3.6倍	1.7倍	2倍	↑
イトラコナゾール（200mg×1、経口） 阻害強度：強	経口	2.4倍	1.4倍	1.4倍	↑
	静注	1.5倍		1.4倍	
クラリスロマイシン（経口） 阻害強度：強	経口	2.0倍	1.5倍	1.3倍	↑
ミコナゾール（ゲル 85mg×3、経口） 阻害強度：中	経口	1.6倍	1.3倍	1.1倍	
グレープフルーツジュース（200mL×3） 阻害強度：中	経口	1.7倍	1.5倍	1.2倍	
リファンピシン（600mg×1、経口） 誘導強度：強	経口	0.14倍	0.32倍	0.61倍	↓
	静注	0.45倍		0.65倍	↓

併用薬	フェンタニルの薬物動態				
ボリコナゾール 阻害強度：強	静注	1.4倍		1.1倍	→

オピオイドの選択：消化器症状

薬剤	便秘
モルヒネ	高
オキシコドン	高
フェンタニル	低
ヒドロモルフォン	高
コデイン	高
トラマドール	低

【便秘のリスク因子】

オピオイド以外にも…

- ・薬剤性
- ・がんに関連
- ・活動量、食事量の低下
- ・不安やストレスによる交感神経優位

緩下剤は必須！！

悪心は数日で消失する

- ・定時の予防投与は推奨度『低』
- ・長期の服用は『NG』

※経口モルヒネ製剤を高頻度とした時の比較

オピオイドの選択：呼吸苦改善

薬剤	呼吸苦
モルヒネ	◎
オキシコドン	○
フェンタニル	×
ヒドロモルフォン	○
コデイン	○
トラマドール	?

・呼吸苦緩和へのエビデンスがしっかりあるのはモルヒネのみ

・オキシコドンやヒドロモルフォンも臨床的には呼吸苦緩和効果が認められている

・フェンタニルには今のところ十分なエビデンスはない

オピオイドの選択：製剤の種類



	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	ヒドロコドン	コデイン	トラマドール
注射剤	1%製剤 4%製剤	1%製剤	0.005%製剤	0.2%製剤 1.0%製剤	×	0.05%製剤
徐放性製剤（錠）	MSコドン錠	オキシコドンTR錠 オキシコドン徐放NX	×	カルバ錠	×	ワットラム錠 ツートラム錠
徐放性製剤（粉）	モルヒネ硫酸塩 水和物徐放細粒	×	×	×	×	×
速放性製剤（錠）	モルヒネ塩酸塩錠	オキシコドン錠	×	カルバド錠	コデインリン酸塩錠	トラマールOD錠 トラマセット配合錠
速放性製剤（粉）	×	オキノン散	×	×	コデインリン酸塩散 （原末・10%）	×
速放性製剤（液）	ワットラム内服液	オキシコドン内服液	×	×	×	×
即効性製剤	×	×	アブストラル舌下錠 イーフェンバツカル錠	×	×	×
坐剤	アパック坐剤	×	×	×	×	×
貼付剤	×	×	フェントステープ デュロテップ MTパッチ	×	×	×

本日のお話

- ① がん患者のかかえる痛みとは
- ② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方
- ③ **オピオイドの用量調節・レスキューの使い方**
- ④ 疼痛・症状緩和のポイント

レスキュードーズ

- ・ 基本となるオピオイド（ベース）が定時投与されている状態で、痛みが残存または出現した場合に追加投与できる**即効性のオピオイド**のこと
- ・ 痛みの残存はオピオイドの不足を意味している
⇒レスキューの役割の一つは、基本処方不足を補うこと
- ・ レスキューは痛みが強い時の保険である。いつ使うか分からないから処方できないのではなく、いつ必要になるか分からないから備えておくべきものである。
- ・ 徐放性製剤や経皮吸収製剤はレスキューに**使用不可！！**

レスキュー製剤の種類

一般名	商品名	SAO製剤 (Short Acting Opioid)
モルヒネ塩酸塩	オプソ内服液 (5mg・10mg) モルヒネ塩酸塩錠 (10mg)	
オキシコドン塩酸塩	オキノーム散 (2.5mg・5mg・10mg・20mg)	
ヒドロモルフォン 塩酸塩	ナルラピド錠 (1mg・2mg・4mg)	
コデインリン酸塩	コデインリン酸塩錠 (20mg) ※5mg錠は非麻薬製剤	
フェンタニル クエン酸塩	アブストラル舌下錠 (100・200・400μg) イーフェンバツカル錠 (50・100・200・400・600・800μg)	ROO製剤 (Rapid Onset Opioid)

原則として、

- ・ 通常の突出痛には【SAO製剤】を選択する
 - ・ ベースと同じ成分の速放性・即効性オピオイドを使用する
 - ・ ベースとなるオピオイドの1/6量 (1/4~1/8) が目安
- ※ROO製剤は定時量によらず、最小量からタイトレーション！！

- ・ 持続注射の場合は1時間量の早送りが一般的

突出痛のサブタイプ

SAO製剤の適応

ROO製剤の適応…？

		体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
予測できる突出痛		体動時痛	嚥下・排尿・排便	体動による神経圧迫 アロディニア
予測できない突出痛	誘因があるもの	不随意的体動による痛み（ミオクローヌス、咳など）	蠕動痛、膀胱けいれんなど	不随意的体動による神経圧迫など
	誘因なく生じる	何の誘因もなく生じる発作痛		
定時鎮痛薬の切れ目の痛み		定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって、定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み		

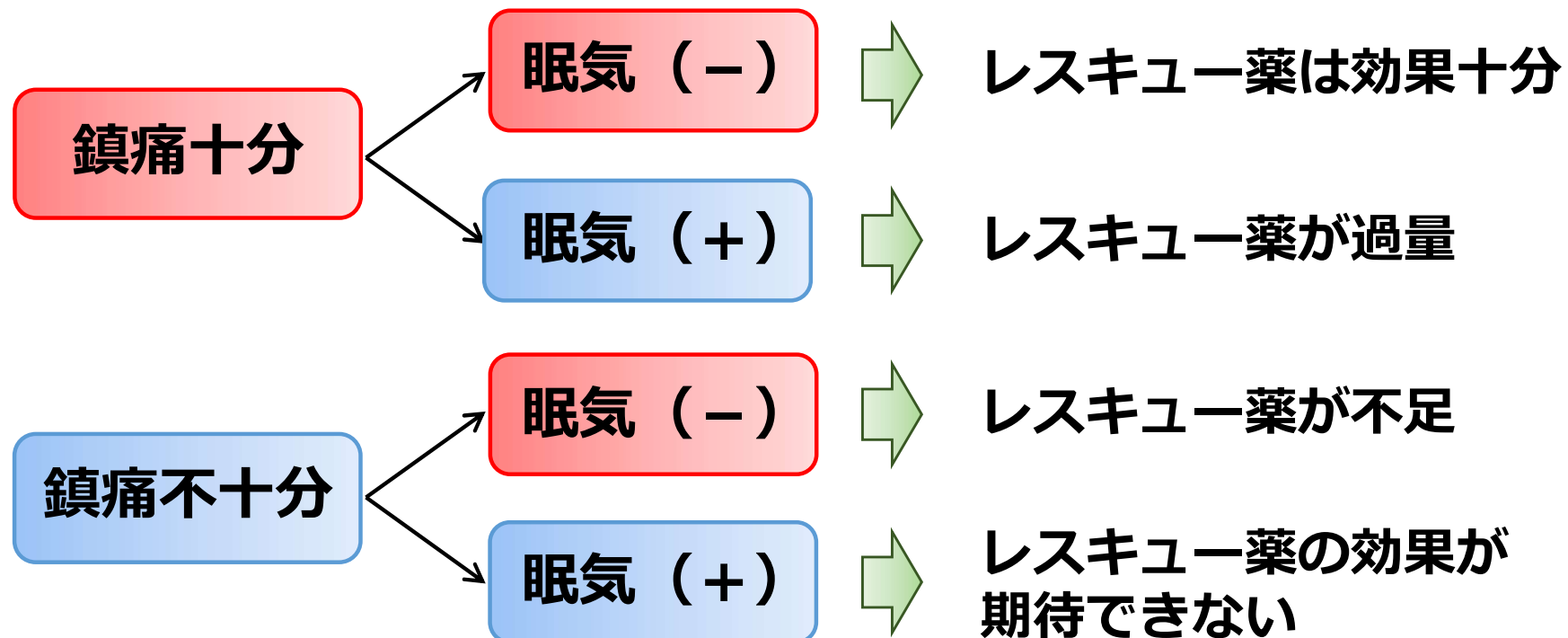
がん疼痛緩和の薬が分かる本 第4版, 余宮きのみ, 医学書院 より引用・改変

持続痛のマネジメント不足 ⇒ 定時鎮痛薬の増量
※突出痛ではない

レスキュー薬の評価

- ・投与量は“痛みに有効、かつ副作用が問題にならない量”に調整する
- ・ベースの定期投与量を増量したら、レスキュー薬の投与量も増量するのが一般的だが、必ずしもその限りではない…

⇒定時投与量とレスキューは別々に評価・調節する！！



レスキュー薬の効果判定時間

薬剤		最大血中濃度時間	効果持続時間
モルヒネ	モルヒネ塩酸塩錠	約30～80分	4～6時間
	オプソ内服液	約30～50分	
オキシコドン	オキノーム散	約90分	4～6時間
ヒドロモルフォン	ナルラピド錠	30～60分	4～6時間
フェンタニル	イーフェンバツカル錠	35～40分	2時間 ないしそれ以上
	アブストラル舌下錠	30～60分	

がん疼痛緩和の薬が分かる本 第4版, 余宮きのみ, 医学書院 より引用・改変

⇒効果が得られる時間を予め伝えておくことが大切

レスキュー薬を適切に使ってもらうために…

- ・服用のタイミング（予防的レスキュー）
- ・投与間隔
- ・1日の使用回数に制限はない
- ・その患者さんにとって適切な剤型か
- ・治療日誌の活用

経口投与	30～60分
皮下投与	15分
静脈投与	直前
口腔粘膜	15～30分

本日のお話

- ① がん患者のかかえる痛みとは
- ② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方
- ③ **オピオイドの用量調節・レスキューの使い方**
- ④ 疼痛・症状緩和のポイント

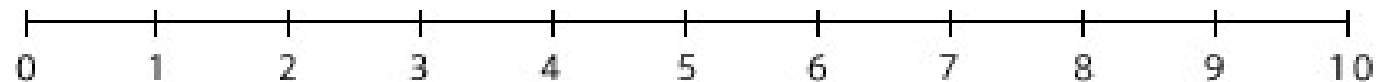
痛みの強さの「ものさし」

患者さん・医療スタッフがお互いに共有できる指標

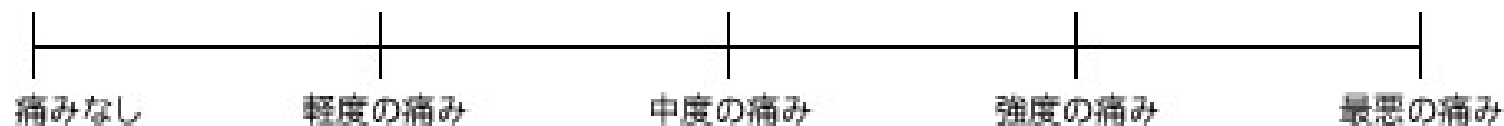
- ◆ **VAS (Visual Analogue Scale :**
ビジュアル アナログ スケール、視覚的アナログスケール)
「今の痛みはどのあたりですか？ 印をつけてください。」



- ◆ **NRS (Numerical Rating Scale : 数値的評価スケール)**
「10を最大の痛みとした場合、今の痛みはどのあたりですか？」



- ◆ **VRS (Verbal Rating Scale : カテゴリースケール)**
「今の痛みはどの程度ですか？ 次の言葉で表してください」



- ◆ **フェイススケール**
「今の痛みにもっとあてはまる顔はどれですか？」



投与量の評価

・オピオイド開始後や増量後に鎮痛効果が認められず、傾眠が強い場合には、オピオイドが無効な痛みである可能性が高い

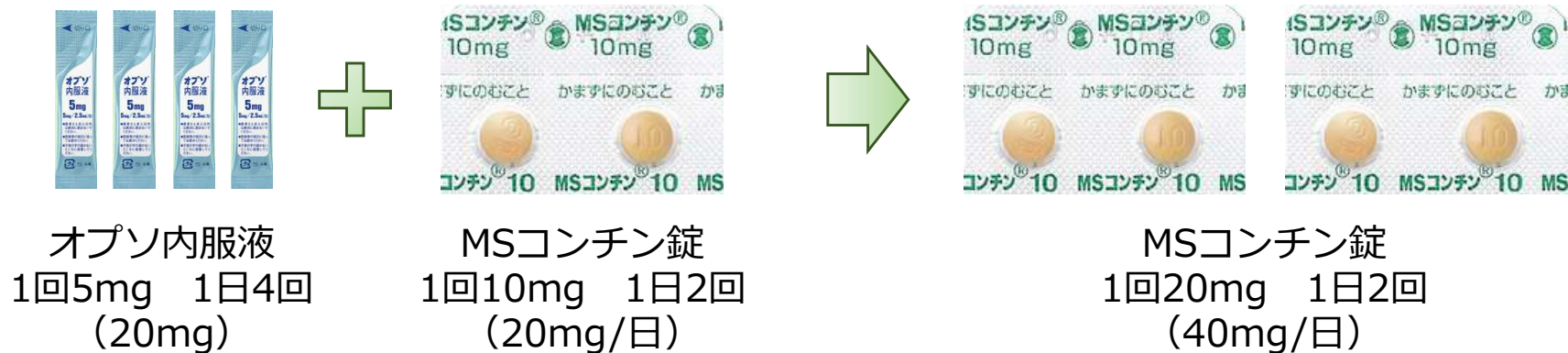
・痛みがなく、眠気が強い場合にはオピオイドの過量投与である可能性が高い ➡ 30～50%程度の減量を検討



オピオイドの増量方法

① レスキュー薬で使用した分を上乗せする方法

- ・ 1日のレスキュー総投与量 + 定時量 = 翌日の1日投与量



② 定時薬を増量する方法

- ・ 鎮痛効果と副作用を評価し、30～50%ずつ増量する

※経口モルヒネ換算120mg/日まで：【50%まで】増量可能

※経口モルヒネ換算120mg/日以上：【20～30%まで】の増量

*** 増量間隔は少なくとも2～3日はあける**

増量間隔について

オピオイドの製剤別薬物動態の目安

製剤の種類	効果発現	定時投与時の定常状態に達するまでの時間 (⇒増量間隔の目安となる)
経口徐放性製剤 (1日1～2回)	数時間	2～3日
経口速放性製剤 (1日4～6回)	数十分	6～12時間
貼付剤	数時間	3～5日
注射剤	数分	6～12時間

がん疼痛緩和の薬が分かる本 第4版, 余宮きのみ, 医学書院 より引用・改変

⇒増量間隔は各製剤の特性に応じて、下記の時間を原則とする

- ・速放性製剤、持続静注・持続皮下注では24時間以上
- ・徐放性製剤では48時間以上
- ・フェンタニル貼付剤では72時間以上

オピオイドの減量

オピオイドの減量を考えるタイミングとは？

- ・化学療法の奏功や、放射線治療など他の治療の併用により劇的に除痛された場合
- ・除痛後の眠気が増強した場合
- ・腎機能低下による眠気や呼吸抑制が生じた場合

退薬症候に注意しながら減量・中止する

⇒オピオイド量の約10～30%ずつを2～3日ごとに様子を見ながら減量

⇒最終的に経口モルヒネ換算で1日20mg程度まで減量できれば中止して良いとされる

オピオイドの退薬症状

身体症状

あくび、くしゃみ、めまい、掻痒感、散瞳、発汗、
流涙・鼻漏、流涎、鳥肌、悪寒、発熱、下痢、悪心・嘔吐、
頻脈、動悸、振戦、ミオクローヌス、筋肉痛

精神症状

気分不快、不安定、倦怠感、抑うつ、無気力、違和感、
興奮、不眠、せん妄、意識混濁

⇒対処方法：レスキュー製剤の少量投与

オピオイドスイッチング

【定義】オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドが投与できないときや、鎮痛効果が不十分なときに、投与中のオピオイドから他のオピオイドの変更すること

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版, 日本緩和医療学会, 金原出版 より引用

オピオイドスイッチングを検討する場面と薬剤変更の順序

腎機能障害が問題！

モルヒネ ➡ ヒドロモルフォン、オキシコドン ➡ フェンタニル、メサドン

CYP3A4による相互作用が問題！

オキシコドン、フェンタニル ➡ モルヒネ、ヒドロモルフォン

鎮痛不十分！

フェンタニル ➡ モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン ➡ メサドン

呼吸困難、咳嗽が問題！

フェンタニル ➡ モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン

投与経路の変更に伴うもの

投与経路の変更に伴って、オピオイドの種類も変更されるケース

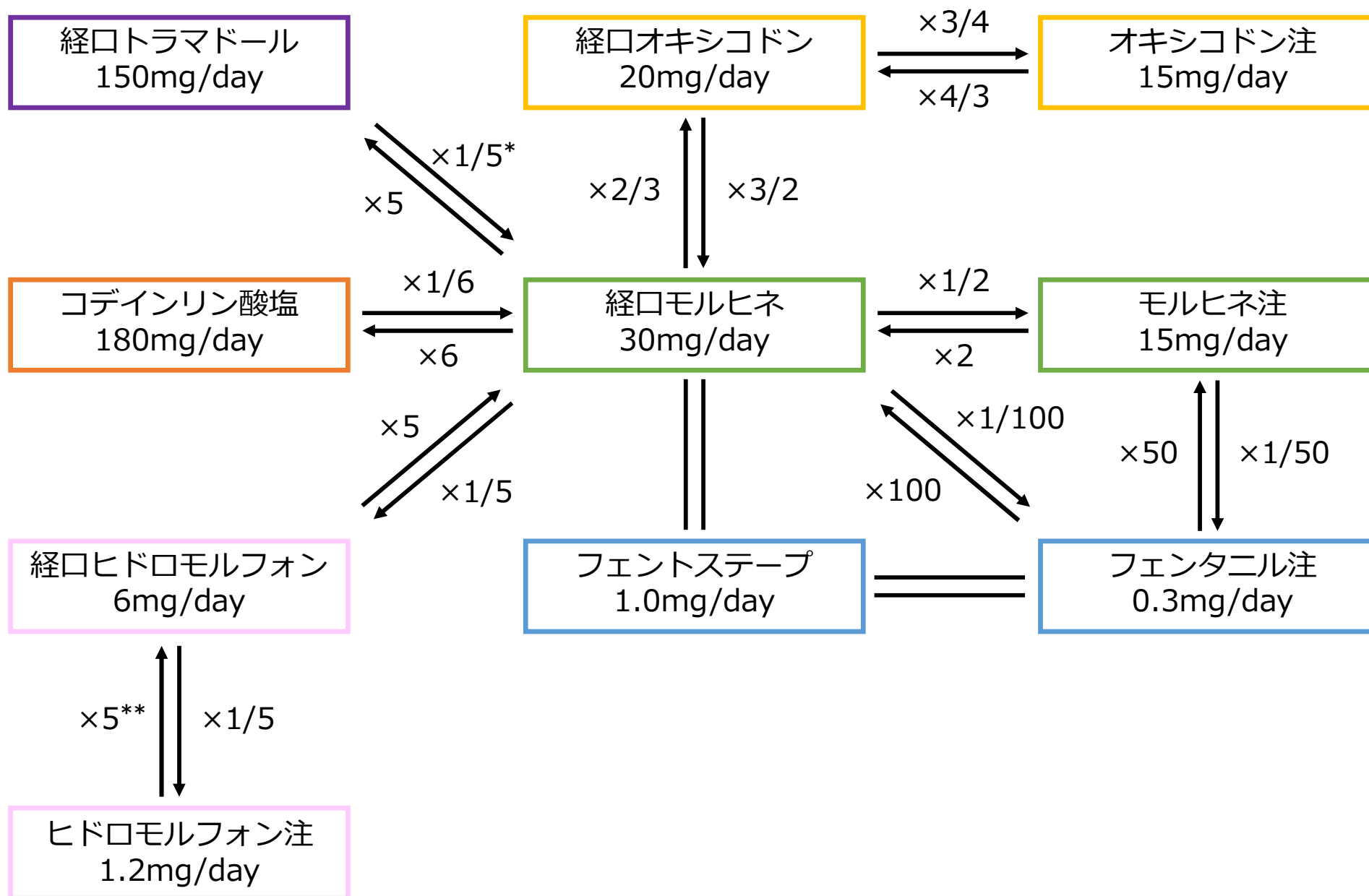
副作用が問題！

減量可能なら減量を検討／副作用対策を行う ➡ それでもダメならスイッチング

オピオイドの換算

	オピオイドカ価表（目安）mg								
	低用量						高用量		
MSコンチン錠（mg/day）	(10)	(15)	20	30	60	90	120	180	240
オキシコンチンTR錠（mg/day）		10	15	20	40	60	80	120	160
ナルサス錠（mg/day）	2		4	6	12	18	24	36	48
フェントステープ（mg/day）		0.5		1	2	3	4	6	8
コデインリン酸塩（mg/day）	60	90	120	180	360				
トラマール錠（mg/day）	50	75	100	150	300				
オプソ内用液（mg/回）			5	5	10	15	20	30	40
オキノーム散（mg/回）		2.5	2.5	2.5	5	10	15	20	30
ナルラピド錠（mg/回）	1		1	1	2	3	4	6	8
モルヒネ注（mg/day）	5	7.5	10	15	30	45	60	90	120
ヒドロモルフォン注（mg/day）	0.4		0.8	1.2	2.4	3.6	4.8	7.2	9.6
オキシコドン注（mg/day）	5	7.5	10	15	30	45	60	90	120
フェンタニル注（mg/day）	0.1	0.15	0.2	0.3	0.6	0.9	1.2	1.8	2.4

オピオイドの換算



スイッチングにおける注意点

用量の設定

- ・痛みが十分にコントロールされている場合には、交叉耐性が不完全である可能性を考慮し、計算上の等鎮痛用量を25～50%減量して変更
- ・疼痛コントロールが不十分な場合には、等鎮痛用量の100～125%で開始しても良い

消化管の吸収能力の影響

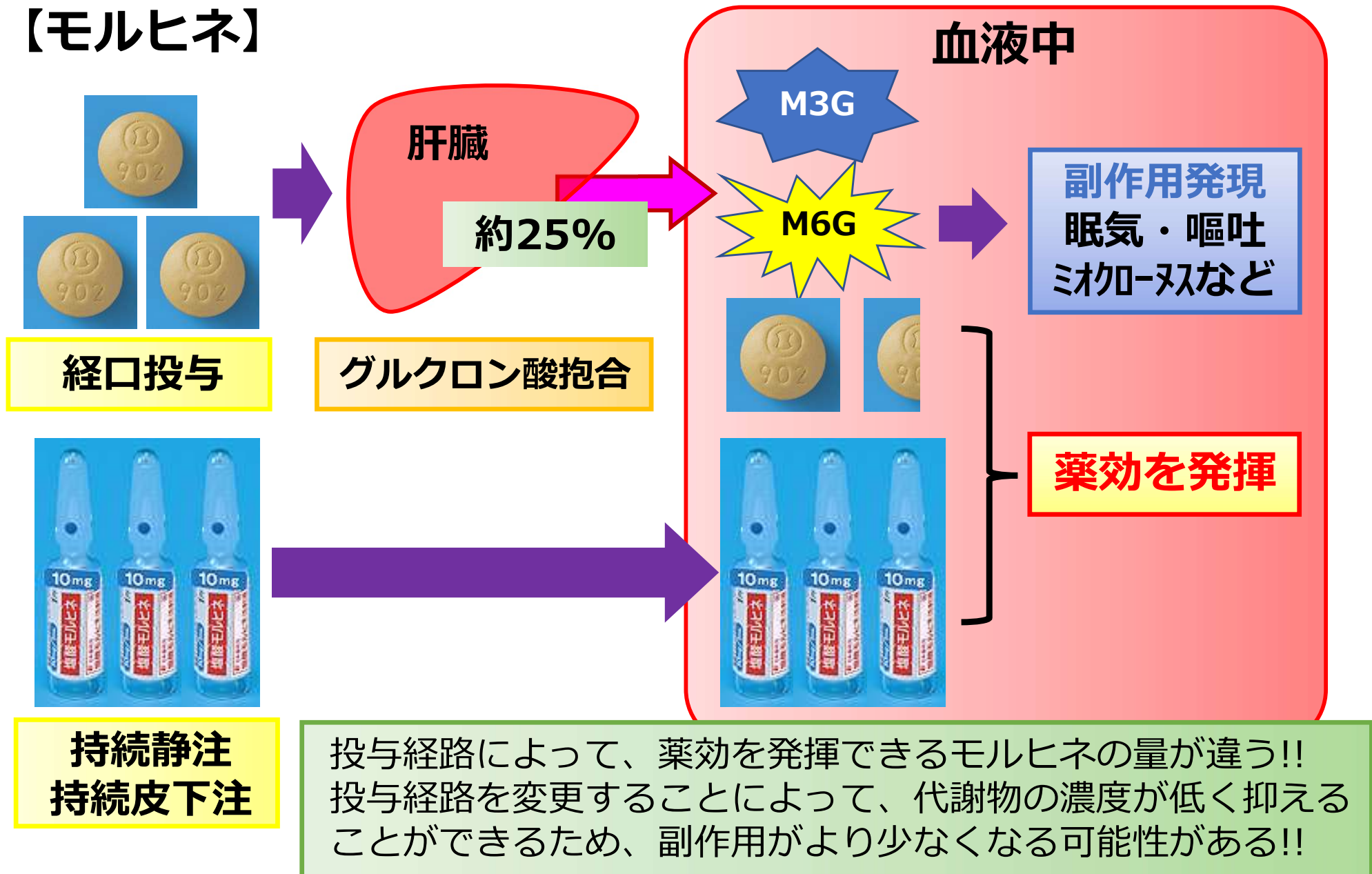
- ・通過障害があり、内服していた薬剤が十分吸収されていなかった
 - ・嘔吐があり、内服出来ていなかった
- ⇒このような場合に経口剤から注射剤や貼付剤に変更する場合、等鎮痛用量で投与すると一気に吸収が良くなり、過量投与となってしまう…

退薬症状も頭に入れておく

- ・フェンタニルに変更する場合、下痢を生じる場合がある
- ⇒使用中の緩下剤の投与量を一時的に減量する可能性も考慮しておく

投与経路による動態の違い

【モルヒネ】



本日のお話

- ① がん患者のかかえる痛みとは
- ② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方
- ③ オピオイドの用量調節・レスキューの使い方
- ④ **副作用マネジメントのポイント**

オピオイドの副作用

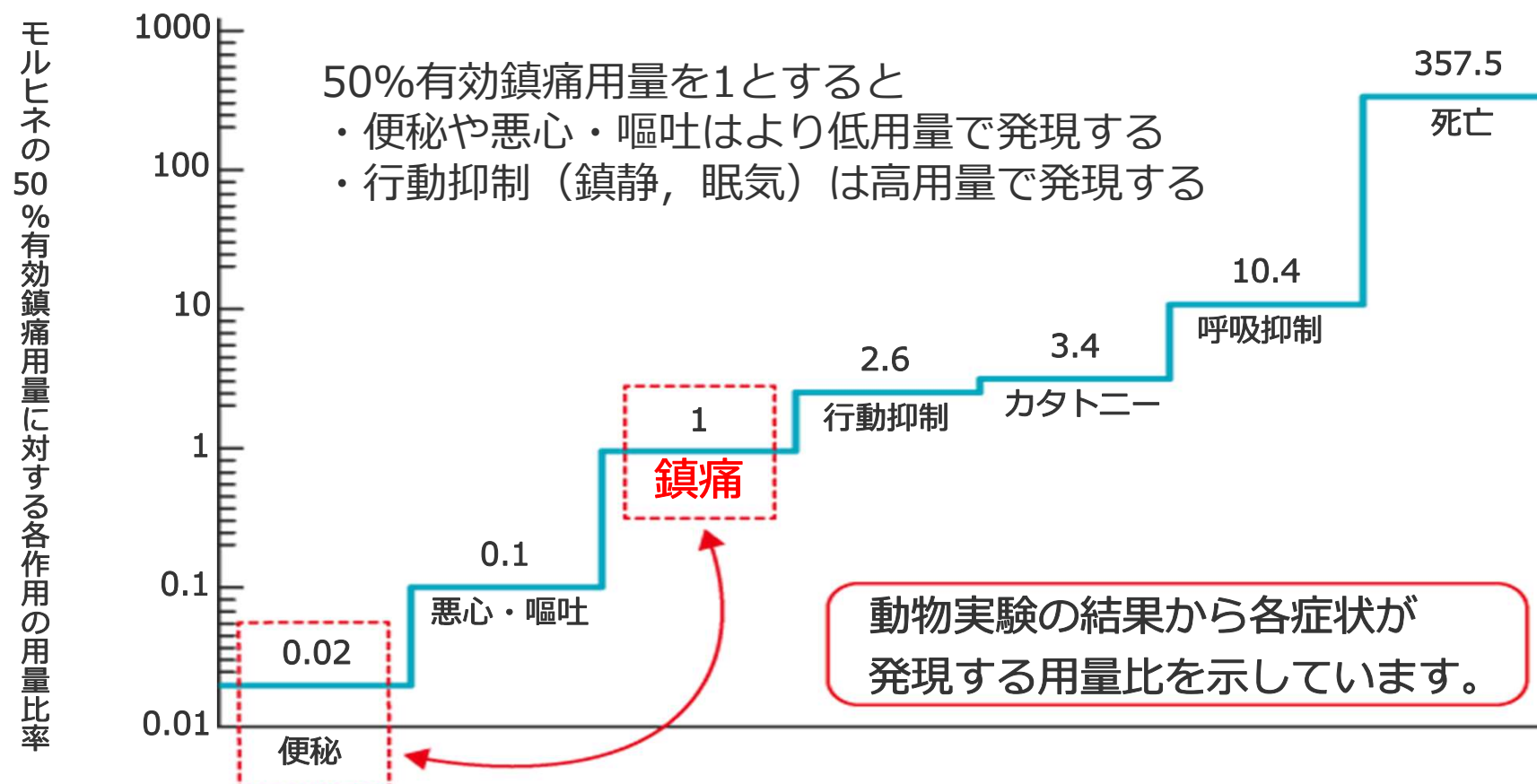
副作用	頻度	投与量との 相関	耐性の有無
便秘	95%	あり	なし
嘔気・嘔吐	30%	あり	あり
眠気	20%	あり	あり
せん妄	数%	あり	なし
悪夢・幻覚	1%	なし	なし

3 大副作用

鎮痛用量と副作用誘発用量

動物実験の結果では、鎮痛効果が発現する用量よりも低用量から副作用（悪心・嘔吐、便秘）が発現したことが報告されています。

モルヒネの副作用



嘔気・嘔吐

鎮痛効果1に対して0.1～0.3程度の血中濃度の立ち上がりで嘔気を生じさせることが知られている。

嘔気・嘔吐予防対策

投与初期にみられる嘔気・嘔吐は内服困難を生じ、疼痛治療を妨げる原因となる。増量直後にも症状が現れることも多いので注意が必要。

通常オピオイド投与開始から2週間前後で、催吐作用に耐性が出るため、制吐剤の減量もしくは中止が可能であるとされている。

それ以降の嘔気の大半は便秘からくるものであり、便秘のコントロールを十分に行う必要がある。

吐き気予防・治療薬

・オピオイドによる嘔気・嘔吐は延髄のドパミン受容体拮抗薬が有効である。第1選択薬はプロクロルペラジン（ノバミン®）である。

・中枢への直接作用によるものであるので、中枢作用の強いプロクロルペラジン、ハロペリドール、オランザピン（糖尿病患者さんには禁忌）が推奨される。

・ドンペリドン・メトクロプラミドは消化管への作用が中心であり、中枢への移行が少ないため、効果が不十分となりやすい。このため、第1選択薬とはならない。

・体動時にめまいや嘔気・嘔吐が誘発される場合には、前庭神経を介した症状と考えられるため、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩ジプロフィリン（トラベルミン®）を併用すると有効なことがある。

眠気・傾眠

- ・オピオイドによる眠気は、除痛に必要な投与量においても約20%の頻度で起きるとの報告がある。
- ・オピオイド開始後、数日間^①は眠気や傾眠が現れることが多い。
- ・通常、オピオイドによる眠気は開始後数日^②で耐性が形成されるため、増量せずに投与を続けていると3～5日後には症状は消失する。
- ・服用開始時以外にもオピオイドの増量時（特に短期間で増量が繰り返された場合）、過量投与時に再度眠気が出現したり、症状が持続することがある。
- ・オピオイド服用以前に痛みのために不眠があった患者さんの場合、痛みの軽減によって1～2日間程度、睡眠時間が長くなることがある。

便秘の定義

主な学会の便秘の定義

学会名	定義または提唱
日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会 ¹⁾	「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」
日本緩和医療学会 ²⁾	「腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態」とし、排便の習慣は個人差が大きいため、もともとの排便習慣と比較し、排便回数の低下、便の量の減少や硬さ、残便感、排便の困難感などから判断する。

一般的な便秘症の症状として以下のようなものがあります

- ✓ 排便回数の減少による症状： 腹痛、腹部膨満感など
- ✓ 硬い弁による症状： 排便困難、過度の怒責など
- ✓ 便排出困難による症状： 軟便でも排便困難、過度の怒責、
残便感とそれによる頻回便など

1) 慢性便秘症診療ガイドライン2017、日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編 より引用

2) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版、日本緩和医療学会編 より引用

オピオイド誘発性便秘（OIC）

OIC：Opioid-Induced Constipation（オピオイド鎮痛薬を使用することで起こる便秘）

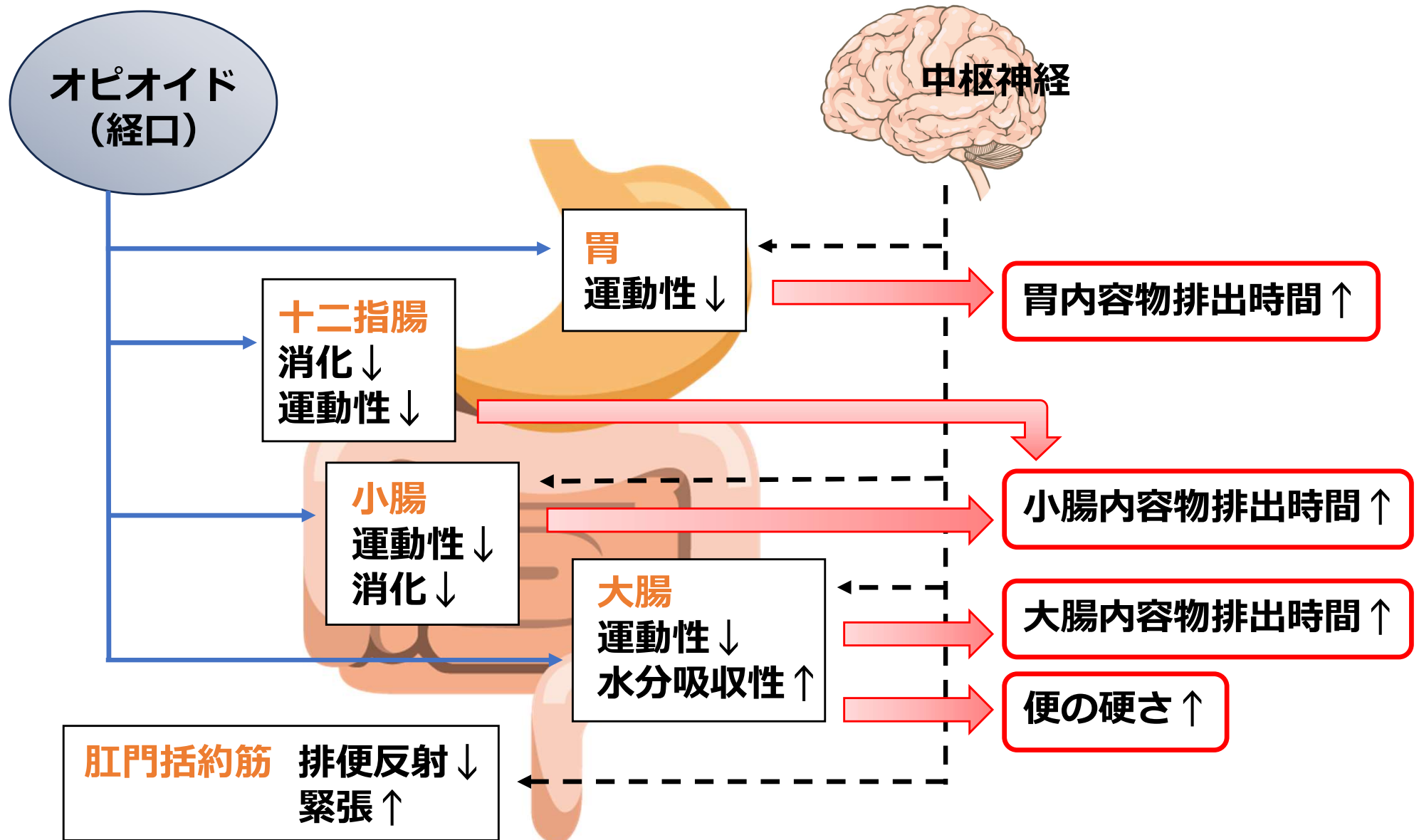
オピオイドの種類による便秘への影響

- ・モルヒネ・コデイン・オキシコドン・ヒドロモルフォンは、 μ 2受容体の作用によって便秘を生じる。症状の発現は投与直後からであり、ほぼ全例でみられる。
- ・フェンタニルは特に μ 1受容体に対する親和性が高く、 μ 2受容体に対する親和性はモルヒネと比較して極めて低い為、便秘は軽度であることが多い。しかし、投与量が増えるにつれ症状は強くなる。

オピオイドの投与経路による便秘への影響

- ・腸管壁にも多く分布する μ 受容体にも直接作用するため、腸管壁のオピオイド濃度が最も高くなる経口投与において作用が最も強くなり、静注や皮下注のほうが便秘の程度は軽度

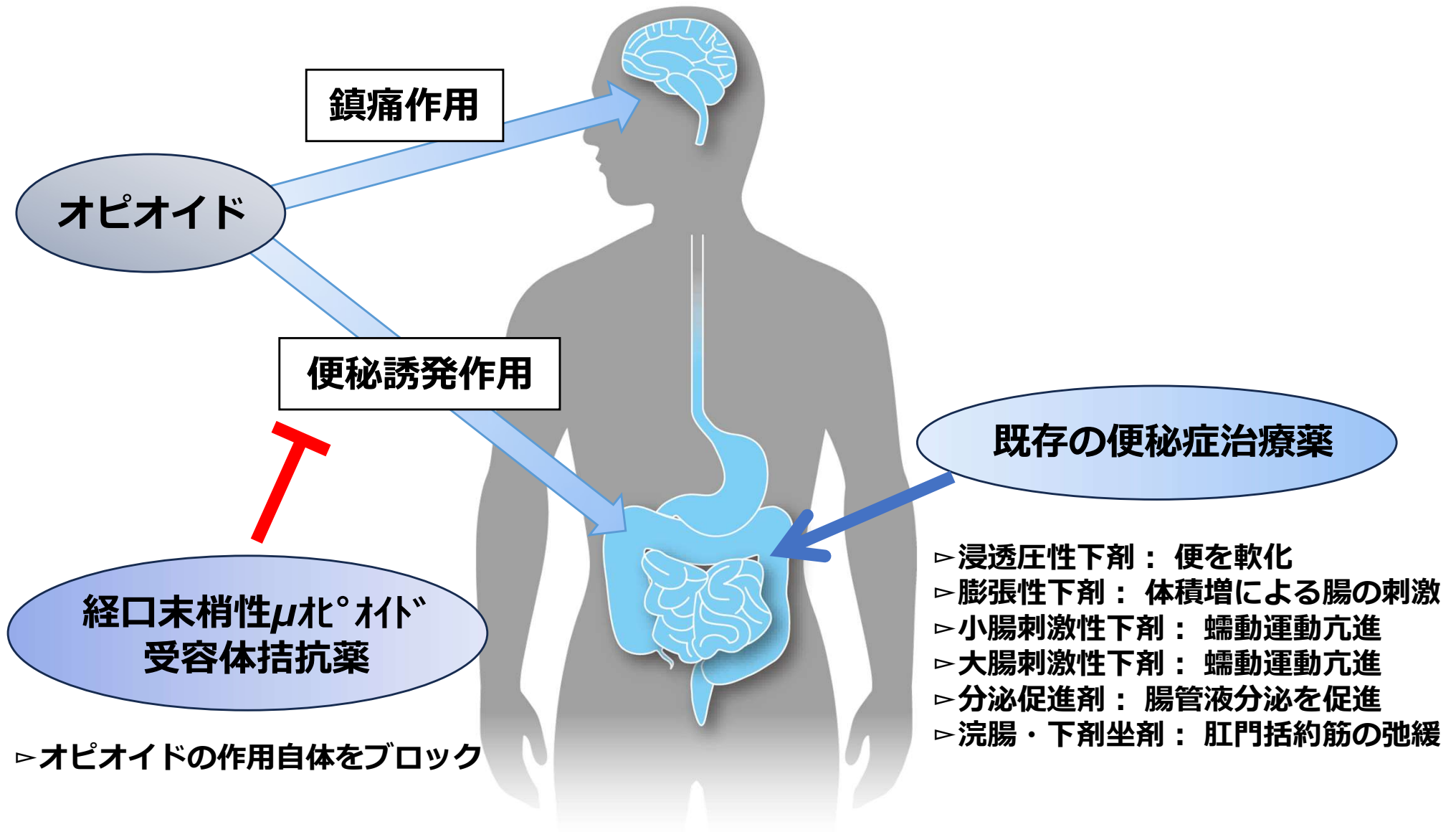
OICの発現メカニズム



便秘治療薬

種類		一般名	商品名	用量（1日量）、用法
1. 浸透圧性下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム末、細粒83% 酸化マグネシウム錠、マグミット錠	1回0.66g、1日3回
	糖類下剤	ラクツロース	モニラック（原末・シロップ） ラグノスNF経口ゼリー分包	1回15～30mL、1日2回 1回2包、1日2回
2. DSS合剤		ジオクチルソジウムスルホサクシネート +カサンスラノール	ビーマス ベンコール	1回1～2錠、1日2～3回
3. 刺激性下剤		センノシド	プルゼニド錠	1回1～4錠、1日1回眠前
		センナ	センナ アローゼン	1回0.2～0.5g、1日1回眠前 1回0.5～1.0g、1日1回眠前
		ピコスルファートナトリウム	ラキソベロン錠 ラキソベロン内用液	1回2～3錠、1日1回眠前 1回10～15滴、1日1回眠前
4. 膨張性下剤		カルメロースナトリウム	バルコーゼ	1回0.5～2.0g、1日2～3回
5. 過敏性腸症候群治療薬		ポリカルボフィルカルシウム	コロネル、ポリフル	1回0.5～1.0g、1日2～3回
6. グラビトゲンリクチバート		ルビプロストン	アミティーザカプセル	1回1～2カプセル、1日1～2回
7. グアニル酸シラーゼC受容体作動薬		リナグロチド	リンゼス錠	1回1～2錠、1日1回食前
8. 胆汁酸トランスポート阻害薬		エロビキシバット	グーフイス錠	1回2～3錠、1日1回食前
9. 神経伝達物質誘発性便秘症治療薬		ナルデメジン	スインプロイク錠	1回1錠、1日1回
10. 坐剤		炭酸水素ナトリウム 無水リン酸二水素ナトリウム	新レシカルボン坐剤	1回1～2個 重症では1回2～3個
		ピサコジル	テレミンソフト坐剤	1回1個、1日1～2個
11. 浣腸		グリセリン	グリセリン浣腸液	1回30～120mL

OICの治療薬と作用



ナルデメジン

【特徴】

- ・末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬（PAMORA）であり、消化管のオピオイド受容体へ直接作用することでOICを予防・改善する

*PAMORA : Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonist

- ・一般的な下剤と異なり、増減量は基本的にしない

【注意点】

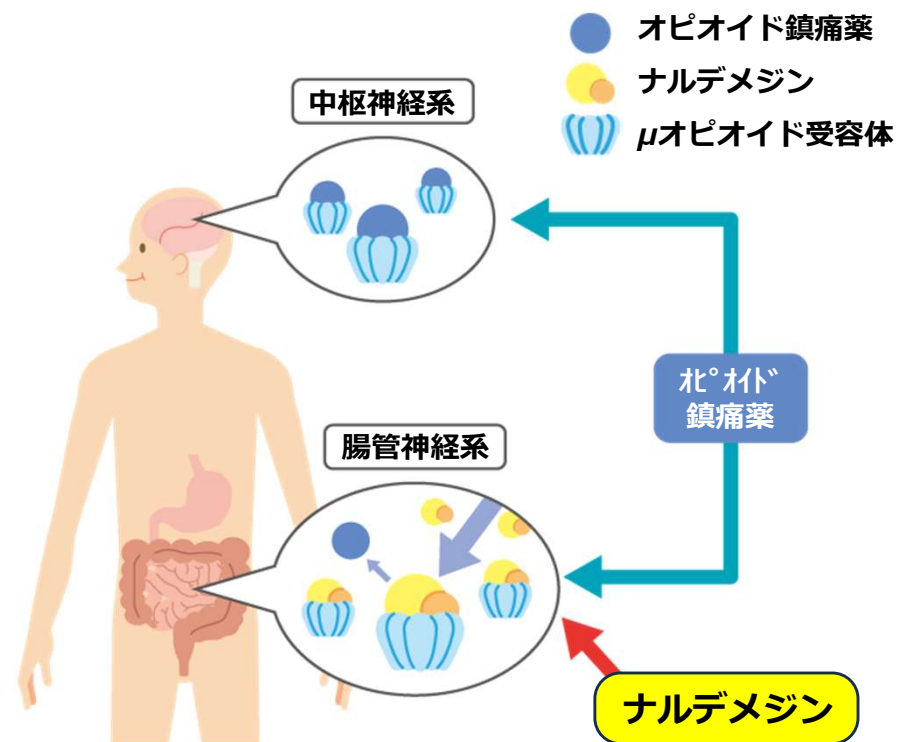
- ・開始後数日間、消化管の退薬症状がみられることがある

⇒出ても数日（～2週間以内）に回復することがほとんど

- ・オピオイド開始7日以内に使用すると下痢の発現を回避できるという報告も

- ・薬価が高い： 277.1 円/錠

PAMORAの作用機序

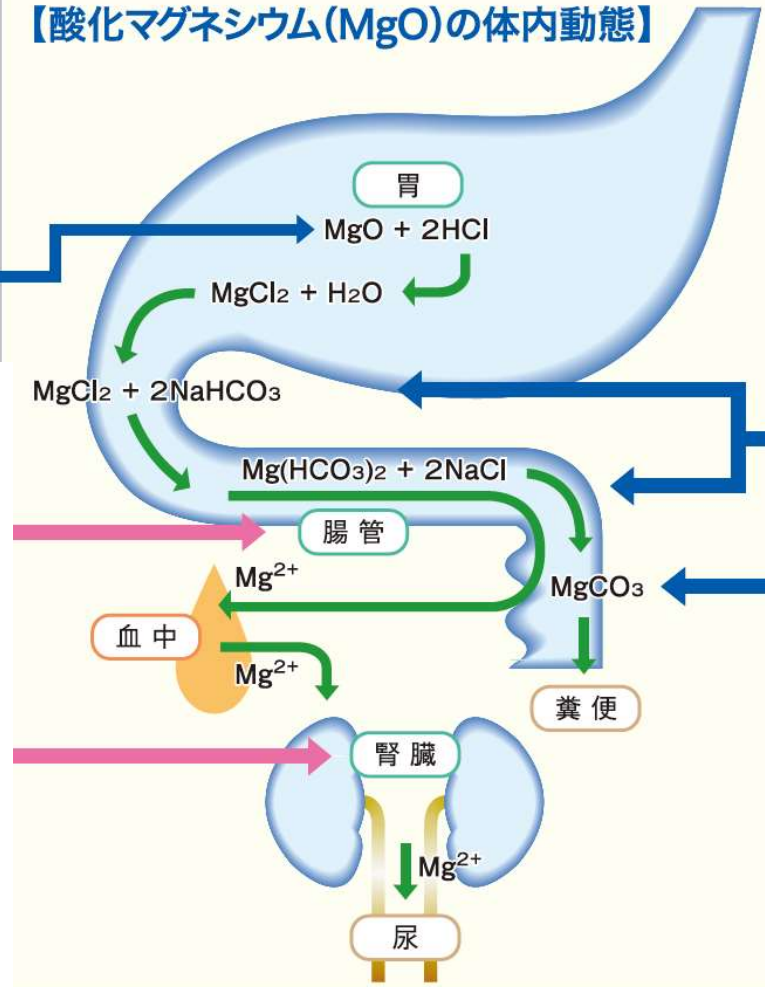


酸化マグネシウムの作用機序

《1》

酸化マグネシウム(MgO)が胃酸(HCl)と反応し中和します。
(制酸剤としての作用)

【酸化マグネシウム(MgO)の体内動態】

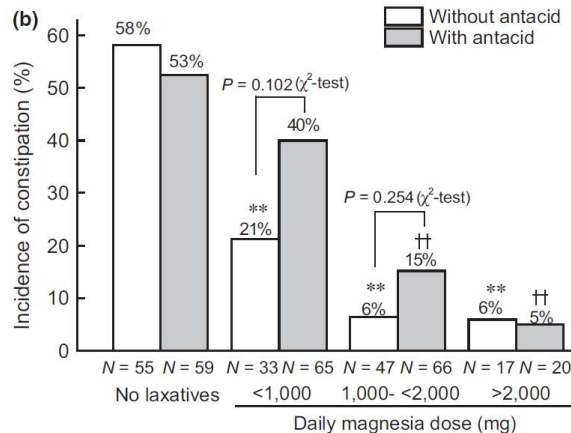


《2》

胃酸との反応で生成した塩化マグネシウム(MgCl_2)は腠液(NaHCO_3)と反応し、重炭酸マグネシウム($\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$)になり、最終的には炭酸マグネシウム(MgCO_3)になります。

《3》

腸内の重炭酸マグネシウム($\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$)と炭酸マグネシウム(MgCO_3)は腸壁から浸透圧によって水分を引き寄せます。腸管内容物が水分により膨脹し、腸管を刺激することで排便を促します。
(緩下剤としての作用)



PPIやH2-RAを服用している場合、
2000mg/日以上の服用が必要

☞胃酸と反応して塩化マグネシウム (MgCl_2) を生成する必要がある！

がん患者の便秘の危険因子

がんに関連	怒責困難（痛み、労作性呼吸困難）／腫瘍による圧迫 イレウス／高カルシウム血症 手術歴（下行結腸、直腸、肛門）
薬剤	オピオイド／向精神薬／抗コリン薬／ 抗がん剤／利尿薬／鉄剤
食事量の低下	食物繊維の減少／脱水
活動性の低下	麻痺・体力低下による腹圧・蠕動の低下
交感神経優位	痛みによるストレス／不安・イライラ／抑うつ
その他	糖尿病／元来の便秘症／高齢

⇒オピオイドの以外にも様々な便秘のリスクを抱えており、排便の状況は変化しやすいと言える。

 **患者自身によるセルフケアが非常に大切！！**

本日のまとめ

① がん患者のかかえる痛みとは

- ☞ オピオイド鎮痛薬で対処できない痛みもある
- ☞ 治療の目標を共有する

② 各オピオイド鎮痛薬の特徴と使い方

- ☞ 薬剤師の視点：腎機能、相互作用、副作用の違い、剤型
⇒患者にとってより適切な製剤選択をサポートできるように！

③ オピオイドの用量調節・レスキューの使い方

- ☞ 痛みと眠気から評価する！
- ☞ レスキューを適切に使ってもらえるような服薬指導を

④ 副作用マネジメントのポイント

- ☞ 患者がオピオイドを安心して服用できるような説明を

ご清聴ありがとうございました



自治医科大学附属さいたま医療センター
緩和ケアチーム薬剤師 中川 朗宏
TEL : 048-647-2111 (代表)
E-mail : nakihiro0928@jichi.ac.jp