

2

オピオイドによる副作用

1 悪心・嘔吐

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

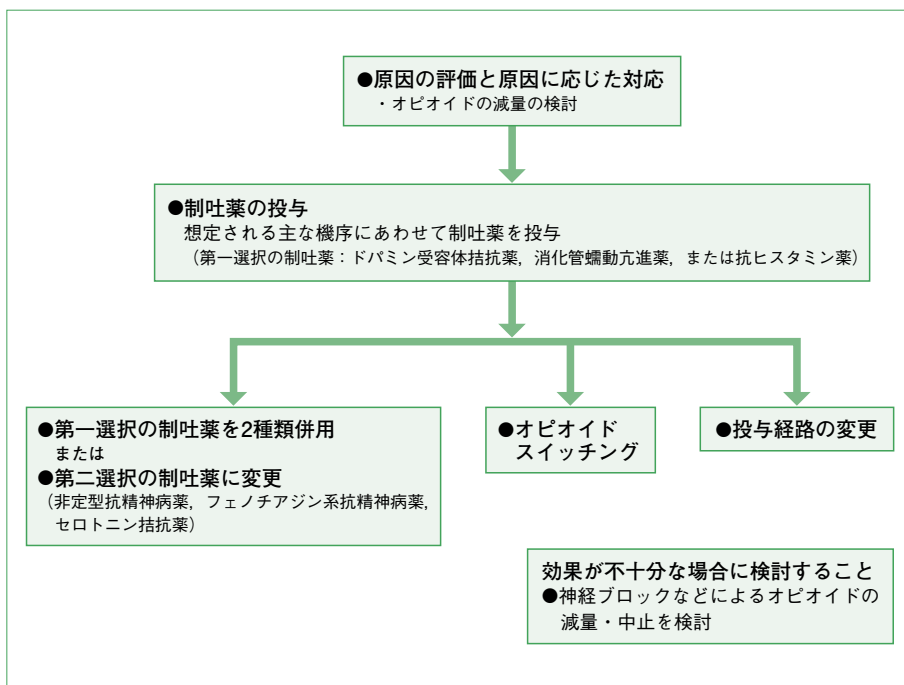
関連する臨床疑問

- ▶ 25 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 26 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、制吐薬は、プラセボに比較して悪心・嘔吐を改善するか？
- ▶ 27 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？
- ▶ 28 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推奨

- ▶ 25 悪心・嘔吐を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。
- ▶ 26 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、想定される機序から制吐薬を選択し、投与する。
 - 1C（強い推奨、とても低いエビデンスレベル）
- ▶ 27 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドを変更する。
 - 1B（強い推奨、低いエビデンスレベル）
- ▶ 28 オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。
 - 2C（弱い推奨、とても低いエビデンスレベル）

● フローチャート



悪心・嘔吐の原因を評価し、原因に応じた対応を行う。オピオイドによる悪心・嘔吐の場合は、想定される主な機序により第一選択の制吐薬として、ドパミン受容体拮抗薬、消化管蠕動亢進薬、または抗ヒスタミン薬のいずれかをオピオイドと併用する。第一選択の制吐薬が無効であった場合には、オピオイドは継続し、第一選択の制吐薬を2種類併用するか、または第二選択の制吐薬として、非定型抗精神病薬、フェノチアジン系抗精神病薬、またはセロトニン拮抗薬のいずれかを使用する。あるいはオピオイドスイッチング、または、オピオイドの投与経路の変更（必要に応じて制吐薬を併用）を検討する。効果が不十分な場合、神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 25

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

悪心・嘔吐を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。

解説

がん患者の悪心・嘔吐の原因としてオピオイド以外に、薬物（ジギタリス、抗菌薬、鉄剤、抗がん剤など）、消化器疾患（胃潰瘍、消化管閉塞、便秘など）、電解質異常（高カルシウム血症、低ナトリウム血症など）、感染症、高血糖、中枢神経系の病変（脳転移、がん性髄膜炎など）、放射線治療などがある。これらの原因には治療可能なものもあるため、オピオイドによる悪心・嘔吐と判断する前に治療可能な原因を評価し、治療を検討する。

具体的には、投与薬物を確認し、悪心の発現や増悪との時間関係を検討する。ま

た、腹部所見や神経所見など理学所見をとり、血液検査（補正カルシウム値^{*1}を含む）、腹部単純X線写真、頭部画像検査を検討することにより、主要な悪心・嘔吐の原因を鑑別することができる。

オピオイドが原因と考えられる場合は、初回投与や増量の直後では数日間で耐性ができることが多いため可能であれば経過をみる。鎮痛効果が十分であればオピオイドを徐々に減量し、鎮痛効果が不十分であれば非オピオイド鎮痛薬・神経ブロック^{*2}・放射線治療など他の鎮痛手段を加えてオピオイドを減量できるかを検討する。モルヒネが投与されている場合、腎機能障害が生じるとモルヒネの投与量は同一でもモルヒネの代謝産物が蓄積することにより悪心・嘔吐を発現することがある。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン（2012）では、痛みが緩和されている患者において、モルヒネによる副作用が問題となっている場合は、モルヒネ投与量を減量することで、これらの副作用を軽減できる可能性があるとしている。また、中枢神経系の病変、代謝性障害（高カルシウム血症など）、敗血症、消化管閉塞、薬物（抗菌薬、NSAIDs、化学療法）、放射線治療の可能性を評価し、代謝性疾患（高カルシウム血症など）、脱水、敗血症は治療し、必要性がなく副作用を生じているかもしれない薬物は中止するべきとしている。

NCCNのガイドライン（2012）では、悪心がみられた場合、消化管蠕動の有無を確かめること、オピオイド以外の悪心の原因（便秘、中枢神経系の病変、化学療法、放射線治療、高カルシウム血症など）を除外することを推奨している。

ESMOのガイドライン（2012）では、神経ブロックや放射線治療、他の鎮痛薬を併用することでオピオイド投与量を減らし悪心を改善できることがあるとしている。

*1：補正カルシウム値＝カルシウム値＋(4.0－アルブミン値)。がん患者ではアルブミンが低下していることが多いため注意する。

*2：神経ブロック
局所麻酔薬や神経破壊薬、熱などにより神経の伝達機能を一時的・永久的に遮断することによって、または、オピオイドなど鎮痛薬の硬膜外腔・クモ膜下腔への投与によって鎮痛効果を得る手段。
(注釈)狭義の神経ブロックは一般的に前者をさし、後者とあわせたものを麻酔科的鎮痛(anesthesiological procedure)と呼ぶことがあるが、本ガイドラインでは、簡便に、両方をあわせて「神経ブロック」と呼ぶ。

▶ 臨床疑問 26

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、制吐薬は、プラセボに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、制吐薬は、悪心・嘔吐を改善する。

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、想定される機序から制吐薬を選択し、投与する。

1C（強い推奨、とても低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、4件の系統的レビューがあるが（Glareら¹⁾、Naeimら²⁾、McNicolら³⁾、Laugsandら⁴⁾）、質の高い臨床研究はほとんどない。

1) 想定される機序に応じた制吐薬の使用

想定される機序により制吐薬を使用することの有用性を検討した研究として、3つの前後比較研究がある。Bentley ら⁵⁾は、緩和ケア病棟に入院している37例のがん患者に対して、想定される病態に応じて制吐薬を投与したところ、悪心は82%、嘔吐は84%に臨床的な改善がみられた。Lichter ら (1993)⁶⁾は、87例の終末期がん患者に対して、想定される病態に応じた悪心・嘔吐の治療を行ったところ、48時間以内に93%の患者において悪心・嘔吐が臨床的に改善した。Stephenson ら⁷⁾は、緩和ケア病棟に入院している61例のがん患者に対して病態に応じた悪心・嘔吐の治療を行った。原因は、消化管運動の低下(44%)、オピオイドを含む薬物などによる化学受容体の刺激(33%)などであり、1週間以内に悪心の56%、嘔吐の89%がコントロールされた。

2) 第一選択の制吐薬

オピオイドによる悪心・嘔吐に関する質の高い臨床研究はない。

(1) ドパミン受容体拮抗薬 (ハロペリドール、プロクロルペラジンなど)

オピオイドによる悪心・嘔吐に限定した報告はない。ハロペリドールについては、オピオイドによる悪心には限定されていないが、Critchley ら⁸⁾による系統的レビューでは、消化管閉塞、モルヒネの硬膜外投与、原因がわからないがん患者の悪心・嘔吐に対して有効である可能性があると結論されている。

(2) 消化管蠕動亢進薬 (メトクロプラミド、ドンペリドン)

オピオイドによる悪心・嘔吐に限定した報告はない。Bruera ら⁹⁾による、持続的な悪心を訴える26例のがん患者を対象とした無作為化比較試験では、プラセボに比較して徐放性メトクロプラミドが悪心VAS*を有意に低下させた(治療前後のVAS: 17 vs 12, p=0.04)。

(3) 抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン/ジプロフィリン, クロルフェニラミンマレイン酸塩, ヒドロキシジンなど)

オピオイドによる悪心・嘔吐に限定した報告はない。悪心を対象とした前後比較研究では cyclizine やクロルフェニラミンマレイン酸塩が使用されている (Morita ら)。

3) 第二選択の制吐薬

第一選択の制吐薬が無効である場合に、制吐薬として使用されている薬剤は、非定型抗精神病薬 (オランザピン, リスベリドン), フェノチアジン系抗精神病薬 (クロルプロマジンなど), セロトニン拮抗薬などである。これらの薬剤に関する質の高い臨床研究はほとんどない。

Hardy ら¹⁰⁾による、オピオイド投与を受けている終末期がん患者で悪心・嘔吐を訴えている92例を対象に、オンダンセトロン 24 mg, メトクロプラミド 30 mg, プラセボを用いた無作為化比較試験では、プラセボ群, オンダンセトロン群, メトクロプラミド群でそれぞれ33%, 48%, 52%で24時間以内に嘔吐が完全に消失したが、群間差はなかった。

また、難治性悪心に対する少数例の記述的研究で、オランザピンやリスベリドンなどの非定型抗精神病薬の有用性が示唆されている。Passik ら¹¹⁾はオピオイドを使

* : VAS

(visual analogue scale)

100 mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印を付けてもらうもの。P32 参照

用している 15 例のがん患者を対象として、オランザピン 2.5, 5, 10 mg をそれぞれ 2 日間ずつ投与したところ、すべての用量において投与前と比較して悪心の改善を認めた。Okamoto らによる後向き研究では、オピオイドによる悪心・嘔吐を訴えるがん患者 20 例に対してリスペリドン 1 mg/日を使用し、50%で悪心、64%で嘔吐が消失した。Eisenclas ら¹²⁾の前向き研究では、がん患者の難治性悪心 70 例（オピオイドによる悪心 2 例）に対してレボメプロマジン 3~25 mg/日（中央値 6 mg）皮下投与し 2 日後には悪心 NRS*の中央値が 8 から 1 に低下し、86%で NRS 6 以上の悪心の改善、92%で嘔吐が消失した。主な副作用としては、中央値 2/10 の鎮静がみられた。

**

以上より、オピオイドによる悪心・嘔吐に対して制吐薬の効果があることを示す質の高い知見はほとんどないが、臨床経験から、オピオイドの投与を受け悪心・嘔吐を生じた患者に対して制吐薬を投与することは、悪心・嘔吐を改善することに有用な可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意から、オピオイドの投与を受け悪心・嘔吐を生じた患者に対して、想定される主な機序から制吐薬を選択し投与することを推奨する。

制吐薬としては、使用経験が豊富なドパミン受容体拮抗薬、消化管蠕動亢進薬、または、抗ヒスタミン薬を第一選択とする。選択の目安として、持続的な悪心・嘔吐にはドパミン受容体拮抗薬、食後の悪心・嘔吐には消化管蠕動亢進薬、動作時の悪心・嘔吐には抗ヒスタミン薬を使用する。第一選択の制吐薬が無効であった場合には、第一選択の制吐薬を 2 種類併用するか、または、第二選択の制吐薬として、非定型抗精神病薬、フェノチアジン系抗精神病薬、またはセロトニン拮抗薬のいずれかを使用する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2012）では、オピオイドによる悪心を生じた患者に対して、ハロペリドールなどの抗ドパミン薬やメトクロプラミドなどの抗ドパミン作用と他の作用を示す薬剤を使用することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では、第一選択薬として、プロクロロールペラジン 10 mg の 6 時間毎の投与、ハロペリドール 0.5~1 mg の 6~8 時間毎の投与、または、メトクロプラミド 10~20 mg の 6~8 時間毎の投与を推奨している。第二選択薬として、セロトニン拮抗薬を 1 週間定時内服としその後頓用とすることを推奨している。

* : NRS

(numerical rating scale)

痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け、痛みが全くないのを 0、考えられるなかで最悪の痛みを 10 として、痛みの点数を問うもの。P32 参照。

▶ 臨床疑問 27

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、悪心・嘔吐を改善する。

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドを変更する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが3件ある。無作為化比較試験はなく、前後比較研究が3件ある。

Laugsand ら⁴⁾による系統的レビューでは、オピオイドによる悪心・嘔吐のマネジメントについて、55件の文献をレビューし、そのうち17件がオピオイドの変更による悪心・嘔吐の変化に関する研究であったが、いずれも質の高い臨床研究ではなかった。そして、悪心のある患者においてモルヒネからオキシコドンなどの他のオピオイドに変更することについては、弱い推奨と結論づけている。

Quigey ら¹³⁾による系統的レビューでは、痛みのある患者に対するオピオイドの変更の有効性について52件の文献をレビューし、オピオイドを変更することは疼痛緩和とオピオイドによる副作用を軽減するために有効な手段であると結論づけている。

Mercadante ら¹⁴⁾による系統的レビューでは、31件の文献をレビューし、1種類のオピオイドで疼痛緩和が不十分な患者に対してオピオイドの変更を行うことで50%以上の患者において臨床的な改善が認められ、オピオイドの変更は70~80%の患者の疼痛緩和と副作用のバランスを改善するかもしれないと結論づけた。

Ashby ら¹⁵⁾による、オピオイドのため耐えられない副作用（悪心・嘔吐，眠気，せん妄）を生じているがん患者49例を対象とし、オピオイドの変更を行った前後比較研究では、制吐薬も併用しながら悪心・嘔吐が軽減したか、あるいは、制吐薬を必要とせず悪心・嘔吐が消失したものが68%（19例中13例）であった。モルヒネからフェンタニルへ変更した場合は73%（11例中8例）、オキシコドンからフェンタニルへ変更した場合は100%（2例中2例）、モルヒネからオキシコドンへ変更した場合は60%（5例中3例）で悪心・嘔吐が臨床的に改善もしくは消失した。

Narabayashi ら¹⁶⁾による、経口モルヒネで疼痛緩和が不十分もしくは副作用により継続が困難な27例のがん患者を対象とし、オキシコドンへの変更を行った前後比較試験では、悪心を認めた13例、嘔吐を認めた5例の全例で悪心・嘔吐が消失した（2.3→0.4，2.2→0.2，4段階）。

**

以上より、いずれも質の高いエビデンスではないが、オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの変更は、悪心・嘔吐を改善する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドを変更することを推奨する。オピオイドは、モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルに、あるいは、オキシコドンからフェンタニルに変更する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン (2012) では、オピオイドの副作用が問題となる場合には、オピオイドを変更することを弱く推奨している。

NCCN のガイドライン (2012) および ESMO のガイドライン (2012) では、オピオイドの減量、制吐薬の併用などを行っても悪心が続く場合は、悪心の原因と程度を再評価し、オピオイドを変更することで鎮痛効果を維持しながら副作用を減らすことができる可能性があるとして推奨している。

▶ 臨床疑問 28

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、悪心・嘔吐を改善する可能性がある。

オピオイドが投与され、悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

2C (弱い推奨、とても低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件ある。無作為化比較試験はなく、前後比較研究が2件ある。

Laugsand ら⁴⁾による系統的レビューでは、オピオイドによる悪心・嘔吐のマネジメントについて、55件の文献をレビューし、そのうち6件がオピオイドの投与経路の変更による悪心・嘔吐の変化に関する研究であったが、いずれも質の高い臨床研究ではなかった。そして、悪心・嘔吐に対してモルヒネの経口投与を皮下投与に変更することについては、弱い推奨と結論づけている。

Enting ら¹⁷⁾による前後比較研究では、オピオイドによる疼痛緩和が不十分な100例の患者を対象とし、オピオイドを静脈内投与・皮下投与に変更（主な変更は、経口モルヒネを静脈内投与・皮下投与、フェンタニル貼付剤をフェンタニルかモルヒ

ネの静脈内投与・皮下投与)したところ、痛みの改善とあわせて、66% (23例中20例)で悪心・嘔吐の臨床的な改善もしくは消失が認められた。新たに副作用が出現したのは12例であったが、重篤な副作用は認めなかった。

＊ ＊

以上より、限られた知見であるが、オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、悪心・嘔吐を改善する可能性があると考えられる。

本ガイドラインでは、専門家の合意から、オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して、経口投与を持続静注・持続皮下注に変更することを推奨する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン(2001b)では、経口モルヒネから皮下投与に変更することで悪心・嘔吐が改善することがあるとしている。

ESMOのガイドライン(2012)では、投与経路の変更で同様の鎮痛効果を保ちながら悪心・嘔吐を改善できる可能性があるとしている。

(浜野 淳, 風間郁子, 新幡智子, 志真泰夫, 細矢美紀)

【文 献】

臨床疑問 26

- 1) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004 ; 12 : 432-40
- 2) Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3903-10
- 3) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain : a systematic review. *J Pain* 2003 ; 4 : 231-56
- 4) Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients : systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011 ; 25 : 442-53
- 5) Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting : a prospective audit. *Palliat Med* 2001 ; 15 : 247-53
- 6) Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. *J Palliat Care* 1993 ; 9 (2) : 19-21
- 7) Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006 ; 14 : 348-53
- 8) Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient : a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 631-4
- 9) Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 427-35
- 10) Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p. o. with placebo and metoclopramide 10 mg t. d. s. p. o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 231-6
- 11) Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 : 526-32
- 12) Eisenchlas JH, Garrigue N, Junin M, De Simone GG. Low-dose levomepromazine in refractory

emesis in advanced cancer patients : an open-label study. Palliat Med 2005 ; 19 : 71-5

臨床疑問 27

- 13) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004 (3) : CD004847
- 14) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching : a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006 ; 32 : 304-15
- 15) Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. Med J Aust 1999 ; 170 : 68-71
- 16) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects : an open-label trial. Jpn J Clin Oncol 2008 ; 38 : 296-304

臨床疑問 28

- 17) Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. Cancer 2002 ; 94 : 3049-56

【参考文献】

臨床疑問 26

- 18) Lichter I. Which antiemetic? J Palliat Care 1993 ; 9 : 42-50
- 19) Morita T, Tei Y, Shishido H, Inoue S. Chlorpheniramine maleate as an alternative to antiemetic cyclizine. J Pain Symptom Manage 2004 ; 27 : 388-90
- 20) Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, et al. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 2007 ; 34 : 217-22
- 21) Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 2002 ; 23 : 346-50
- 22) Mystakidou K, Befon S, Liossi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. Cancer 1998 ; 83 : 1214-23

2 便秘

*：便秘の定義

便秘とは「腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態」を指す。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。

● 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？

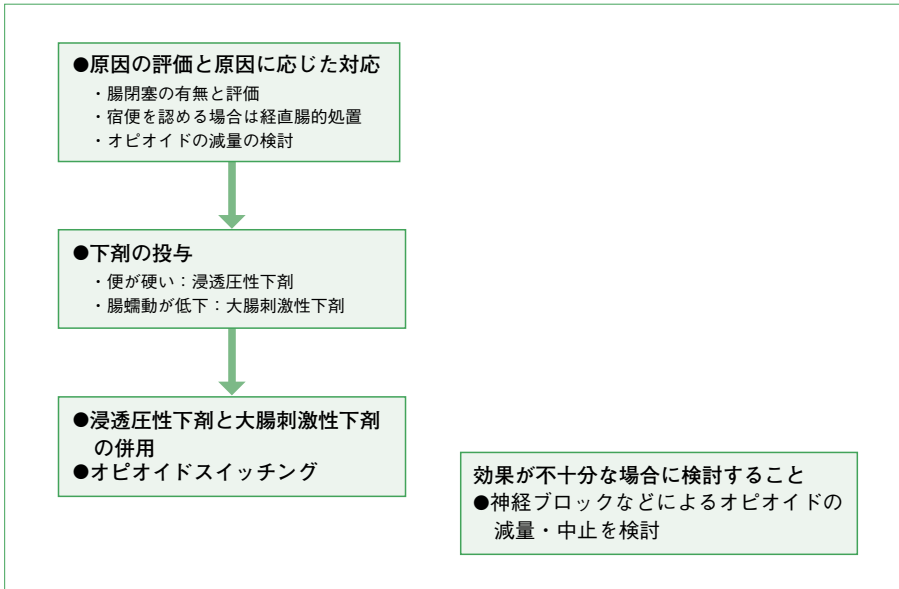
関連する臨床疑問

- ▶ 29 オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 30 オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤は、プラセボに比較して便秘を改善するか？
- ▶ 31 オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、オピオイドの変更(オピオイドスイッチング)は、変更しないことに比較して便秘を改善するか？

推奨

- ▶ 29 便秘を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。
また、排便の状況を聴取し、腹部を診察し、腸閉塞と宿便の有無について評価する。
- ▶ 30 オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤を投与する。
下剤は、便の性状にあわせて、主に便が硬い場合は浸透圧性下剤を、主に腸蠕動が低下している場合は大腸刺激性下剤を使用する。効果が不十分であれば両者を併用する。
1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)
- ▶ 31 オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤の投与や経直腸的処置で便秘が改善しない場合は、オピオイドを(モルヒネやオキシコドンからフェンタニルへ)変更する。
1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

● フローチャート



便秘の原因を評価し、原因に応じた対応を行う。腸閉塞を除外し、また、宿便を認める場合は経直腸的処置を行う。オピオイドによる便秘の場合は、下剤を投与する。便が硬い場合は浸透圧性下剤を、腸蠕動が低下している場合は大腸刺激性下剤を投与し、十分な効果があるまで増量する。効果が不十分であれば両者を併用、オピオイドスイッチングを検討する。さらに効果が不十分な場合、神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 29

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

便秘を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。
また、排便の状況を聴取し、腹部を診察し、腸閉塞と宿便の有無について評価する。

解説

オピオイドが投与されている患者に便秘が発現した場合、まず排便状況や便秘の原因を評価する。

排便状況の評価として、最近と現在の便の回数、量、硬さ、排便時の不快感（排便困難感、痛み、残便感）を聴取する。特に、腸閉塞と宿便の有無を評価する。

腹部の診察では、腸蠕動、腸管内のガス貯留の有無、便塊の有無、圧痛を確認する。腸閉塞が疑われる場合は、腹部単純 X 線撮影を行い、腸閉塞が診断されれば腸閉塞に対する治療と処置を行う。

宿便が存在する場合には、排便がみられていても宿便の周囲や下部腸管狭窄部を通過して下痢便が出る「溢流性便秘」を呈することがある。宿便を見逃して悪化する

と消化性潰瘍形成による出血や穿孔の原因となるので注意が必要である。宿便が疑われる場合（排便時の不快感がある、溢流性便秘を認める、下剤を投与しても3日間以上排便を認めないなど）は、直腸診で直腸内の便貯留を確認し、宿便がみられる場合は経直腸的処置（坐剤投与、浣腸、摘便など）を行う。

便秘を悪化させる原因として、脱水、代謝異常（高カルシウム血症、糖尿病、低カリウム血症、尿毒症、甲状腺機能低下症など）、薬物（抗コリン薬、利尿薬、抗けいれん薬、抗うつ薬、制酸薬、鉄剤、降圧薬、セロトニン拮抗薬など）の有無を確認する。可能であれば原因の治療として、脱水の補正、代謝異常の治療、便秘を悪化させる薬物の変更や中止を行う。十分な鎮痛効果が得られている場合、オピオイドの減量を検討する。

また、生活習慣について聴取し、水分の十分な摂取や食物繊維の多い食事摂取、軽い運動や散歩を促す。また、腹部のマッサージや保温を勧め、排便習慣が保たれるようにし、定期的に排便状況を評価する。

既存のガイドラインとの整合性

NCCNのガイドライン（2012）では、便秘を生じた場合、便秘を引き起こすオピオイド以外の原因を治療すること、オピオイドを減量するために非オピオイド鎮痛薬を使用することを推奨している。また、便秘が持続した場合に原因を再評価すること、宿便の確認を推奨している。便秘の予防として水分摂取の増量、食物繊維摂取、運動を推奨している。

▶ 臨床疑問 30

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤は、プラセボに比較して便秘を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤は、便秘を改善する。

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤を投与する。下剤は、便の性状にあわせて、主に便が硬い場合は浸透圧性下剤を、主に腸蠕動が低下している場合は大腸刺激性下剤を使用する。効果が不十分であれば両者を併用する。

1B（強い推奨、低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関連した臨床研究としては、2件の系統的レビューと包括的レビューに基づくガイドライン、および無作為化比較試験1件、前後比較研究1件がある。

Larkin ら¹⁾によるレビューでは、緩和ケアを受けている患者における便秘に対し

て浸透圧性下剤のみでは不十分な可能性があり、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤を併用することを専門家の意見より推奨している。しかし、McNicolら²⁾による系統的レビューでは、オピオイドの副作用対策として、推奨されている浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤の併用は一般的にエビデンスが不十分であり経験に基づいていると結論づけている。さらに、Milesら³⁾による系統的レビューでは、緩和ケアを受けている患者の便秘治療に対する下剤、またはある下剤の組み合わせによる治療が、他の治療より優れているかを示すエビデンスはないと結論している。

Agraら⁴⁾による無作為化比較試験では、米国の緩和ケア病棟に入院しオピオイドの投与を受けた終末期がん患者91例を対象とし、センナとラクツロースとの効果を比較したところ、オピオイド開始と同時にセンナあるいはラクツロース投与を開始し、観察期間において72時間以上排便を認めない回数(0.9 vs 0.9, $p=0.85$)、排便のあった日数(0.9 vs 1.0, $p=0.72$)は両者で差異を認めなかった。副作用は、センナ投与の7.0%、ラクツロース投与の6.3%で下痢、嘔吐などを認めたがいずれも容易に改善した。効果と副作用とも同等のため、費用の点からセンナを利用することが望ましいと結論した。

また、Twycrossら⁵⁾による前後比較研究では、悪性腫瘍の患者で60 mg/日以上硫酸モルヒネを投与されており、治療を要する便秘を生じた23例を対象に、ピコスルファートナトリウムを患者の状態に応じて5, 10, 15 mgの1日1回投与で開始し、2.5~5 mg/日で増減し上限を60 mg/日として投与量を調整したところ、75%で14日間の観察期間中に普通便がみられた。浣腸、坐剤、摘便が必要でなく副作用を認めない満足のいく投与量の中央値は15 mgであった。投与後最初の排便までの平均は12時間でその時点での投与量の中央値は15 mgであった。5%に下痢を認めた。

以上より、浸透圧性下剤であるラクツロース、大腸刺激性下剤であるセンナ、ピコスルファートナトリウムはいずれもオピオイドによる便秘に有効であると考えられる。これ以外の一般的な下剤として、浸透圧性下剤では、塩類下剤である酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウムがあり、大腸刺激性下剤では、センノシド、大黃末がある。いずれもエビデンスは限られているが、同等の効果が期待できると考えられるため、オピオイドが投与され便秘が発現した患者に対して、下剤の投与は、便秘を改善すると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、オピオイドが投与され便秘が発現した患者に対して、下剤を投与することを推奨する。下剤の選択について十分な根拠はないが、専門家の合意として、便が硬い場合は、まず便を軟らかくする作用をもつ浸透圧性下剤を使用し、一方、腸蠕動が低下している場合は、まず腸管運動を促進する作用をもつ大腸刺激性下剤を使用することを推奨する。いずれも十分な効果があるまで増量し、効果が不十分な場合は作用機序の異なる両者を併用する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン(2012)では、オピオイドが原因の便秘に対してどの下剤がより優れているかを示す臨床研究はないとしたうえで、単独の下剤よりも、作用機序の異なる下剤と併用したほうが、難治性の便秘に対して有効性が示唆されると

している。

NCCNのガイドライン（2012）では、浸透圧性下剤（docusate）と大腸刺激性下剤（センナ）を併用し、オピオイドを増量する時には下剤も増量し、便秘が持続した場合に他の下剤（マグネシウム製剤、ピサコジル、ラクツロース、ソルビトール、坐剤）やメトクロプラミドの追加投与を推奨している。

▶ 臨床疑問 31

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、変更しないことに比較して便秘を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、オピオイドの変更は、便秘を改善する。

オピオイドが投与され、便秘が発現した患者に対して、下剤の投与や経直腸的処置で便秘が改善しない場合は、オピオイドを（モルヒネやオキシコドンからフェンタニルへ）変更する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験はなく、オープン試験1件を含むコクランデータベースと、前後比較研究1件とオープン試験1件を含む系統的レビューがある（Quigley⁶⁾、Mercadanteら⁷⁾）。

Donnerら⁸⁾による前後比較研究では、疼痛治療にオピオイドが必要ながん患者98例を対象とし、モルヒネ徐放性製剤からフェンタニル貼付剤への変更を行ったところ、便秘の頻度が59%から35%へ減少し、下剤の使用頻度が62%から38%へ減少した。便秘以外の副作用は違いを認めなかった。3例で悪寒、寒気、発汗、頭痛を伴うモルヒネの離脱症候*を認めたが3日以内に改善した。

Mystakidouら⁹⁾による単一施設前向き観察研究では、痛みに対しオピオイド投与が必要ながん患者321例を対象とし、経口モルヒネを開始しフェンタニル貼付剤に変更したところ、便秘の頻度が経口モルヒネ投与時は17%、フェンタニル貼付剤へ変更7日後は8.1%であった。

Radbruchら¹⁰⁾による前後比較研究では、痛みに対しモルヒネ徐放性製剤の投与を受けているがん患者46例を対象とし、フェンタニル貼付剤への変更を行ったところ、便秘の頻度は有意差を認めなかった。しかし観察日ごとの下剤（ラクツロース、ピコスルファートナトリウム、ピサコジルなど）を使用している患者はモルヒネ投与中の78～87%から、フェンタニルへ変更後は22～48%へ低下した。フェンタニル変更後12日、17日では変更前に比べて有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。

以上より、モルヒネからフェンタニル貼付剤へ変更することは便秘の改善に有効

*：離脱症候/離脱症候群
臨床では薬物の突然の休薬による身体症状を離脱症候群（withdrawal syndrome）と表現することが一般的である。退薬症状、退薬徴候ともいわれるが、本ガイドラインにおいては、ガイドラインを使用する医療従事者の混乱を避けるため、本文を通して離脱症候/離脱症候群に統一して使用する。

であると考えられる。一方、オキシコドンからフェンタニル貼付剤への変更が便秘の改善に有効であることを示すエビデンスはない。しかし、オキシコドンはモルヒネと同程度の便秘を生じると考えられていることから、オキシコドンからフェンタニル貼付剤へ変更することが便秘の改善に有効であると考えられる。すなわち、オピオイドの投与を受け便秘を生じた患者に対して、オピオイドの変更は、便秘を改善すると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、オピオイドの投与を受け便秘を生じた患者に対して、下剤の投与や経直腸的処置で便秘が改善しない場合は、オピオイドを（モルヒネやオキシコドンからフェンタニルへ）変更することを推奨する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン (2012) では、オピオイドの副作用が問題となる場合には、オピオイドを変更することを推奨している。

NCCN のガイドライン (2012) では、オピオイドの減量を検討し、便秘に対する治療を行っても改善しない場合、オピオイドの変更を考慮するとしている。

ESMO のガイドライン (2012) では、オピオイドの減量、下剤投与、オピオイドの変更が有用であるとしている。

(今井堅吾, 池永昌之)

【文 献】

臨床疑問 30

- 1) Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care : clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008 ; 22 : 796-807
- 2) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain : a systematic review. *J Pain* 2003 ; 4 : 231-56
- 3) Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4) : CD003448
- 4) Agra Y, Sacristàn A, González M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage.* 1998 ; 15 : 1-7
- 5) Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, et al. Sodium picosulfate in opioid-induced constipation : results of an open-label, prospective, dose-ranging study. *Palliat Med* 2006 ; 20 : 419-23

臨床疑問 31

- 6) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3) : CD004847
- 7) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching : a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006 ; 32 : 304-15
- 8) Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl : a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996 ; 64 : 527-34
- 9) Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E et al. Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer* 2003 ; 107 : 486-92
- 10) Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al. Constipation and the use of laxatives : a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 2000 ; 14 : 111-9

3 眠気

● 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？

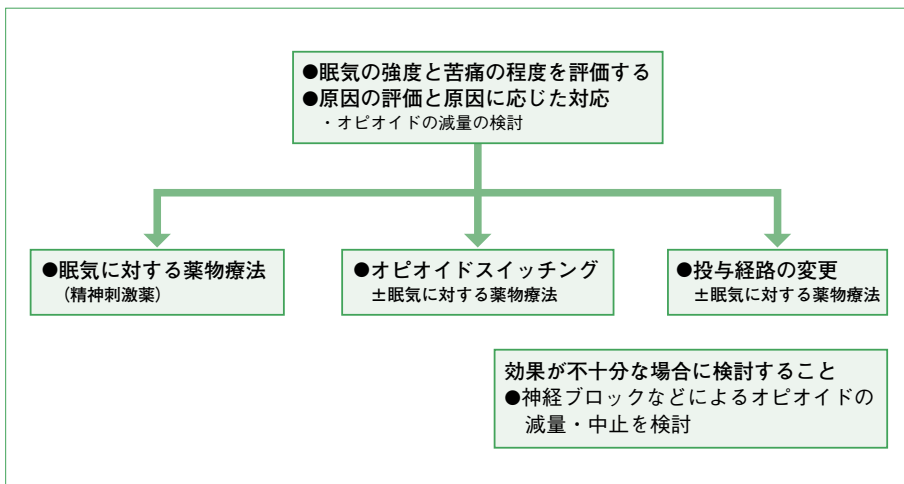
関連する臨床疑問

- ▶ 32 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 33 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、精神刺激薬、コリンエステラーゼ阻害薬、カフェインは、プラセボに比較して眠気を改善するか？
- ▶ 34 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドの変更(オピオイドスイッチング)は、変更しないことに比較して眠気を改善するか？
- ▶ 35 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、変更しないことに比較して眠気を改善するか？

推奨

- ▶ 32 眠気の強度と苦痛の程度を評価する。
眠気を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。
オピオイドの投与量が多くないかを評価する。
- ▶ 33 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、専門家に相談したうえで、精神刺激薬を追加する。
2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)
- ▶ 34 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドを変更する。
1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)
- ▶ 35 オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。
2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

● フローチャート



眠気の強度と苦痛の程度を評価する。眠気の原因を評価し、原因に応じた対応を行う。特に鎮痛効果が十分に得られている場合にはオピオイドの減量を検討する。初回投与や増量後の軽度の眠気であれば経過を観察する。オピオイドによる眠気の場合は、眠気に対する薬物療法（精神刺激薬の投与）、オピオイドスイッチング、または、投与経路の変更を検討する。効果が不十分な場合、神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 32

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

眠気の強度と苦痛の程度を評価する。
眠気を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。
オピオイドの投与量が多くないかを評価する。

解説

オピオイドが投与された患者に眠気が発現した場合には、眠気がオピオイドの過量投与の兆候の可能性があるため、投与量が適切であるかをまず確認する。

次に、眠気を生じる他の要因を鑑別し、治療を検討する。がん患者の眠気の原因としてオピオイド以外に、薬物（向精神薬、中枢作用のある制吐薬など）、中枢神経系の病変、電解質異常（高カルシウム血症、低ナトリウム血症など）、内分泌疾患、血糖値異常、腎機能障害、肝機能障害、高アンモニア血症、脱水、感染症、低酸素血症などがある。これらの原因には、治療可能なものもあるため、オピオイドによる眠気と判断する前に治療可能な原因を評価し、治療を検討する。例えば、薬物では、日中に投与されている眠気の原因となる薬物を中止・減量、または、夜間の投与とする。

具体的には、投与薬物を確認し、眠気の悪化との時間関係を確認する。また、神

経学的所見など身体所見をとり、血液検査（補正カルシウム値を含む）、頭部画像検査を検討することにより、主要な眠気の原因を鑑別することができる。そのうえで、眠気に対する受け取り方が患者によって異なるため、眠気が患者にとって苦痛となっていないかを患者自身に評価してもらい、眠気を治療対象とするかを判断する。

オピオイドが原因と考えられる場合は、初回投与や増量後では数日間で耐性ができることが多いため可能であれば経過を観察する。鎮痛効果が十分であればオピオイドの減量を検討する。鎮痛効果が不十分であれば、非オピオイド鎮痛薬・神経ブロック・放射線治療など他の鎮痛手段を加えてオピオイドを減量できるかを検討する。モルヒネが投与されている場合、腎機能障害が生じるとモルヒネの投与量は同一でもモルヒネの代謝産物が蓄積することにより眠気を発現することがある。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン（2012）では、オピオイドの投与量を減量することを推奨している。

NCCNのガイドライン（2012）では、オピオイド開始または増量後2～3日以上経過しても眠気が改善しない場合、オピオイド以外の原因を評価することを推奨している。また、より少ない投与量で疼痛緩和が維持できるならばオピオイド投与量を減量する、オピオイドの投与量を減らすために非オピオイド鎮痛薬などの投与を考慮する、最高血中濃度を減らす目的でオピオイドをより少量の投与量で頻回に投与することを推奨している。

ESMOのガイドライン（2012）では、オピオイドの減量を行うことで副作用が改善する可能性があり、オピオイドを減量するための手段として鎮痛補助薬の使用、神経ブロックや放射線治療などの方法を示している。

▶ 臨床疑問 33

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、精神刺激薬、コリンエステラーゼ阻害薬、カフェインは、プラセボに比較して眠気を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、精神刺激薬は眠気を改善するが、コリンエステラーゼ阻害薬、カフェインについて眠気を改善する根拠はない。

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、専門家に相談したうえで、精神刺激薬を追加する。

2C（弱い推奨、とても低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件、無作為化比較試

験3件、前後比較研究1件がある。

1) 精神刺激薬

複数の無作為化比較試験と前後比較研究で、オピオイドによる眠気に対する精神刺激薬の効果が示されている。

McNicolら¹⁾の系統的レビューでは、オピオイドが投与され眠気が発現した患者に対して、精神刺激薬が有効であるとしている。

Wilwerdingら²⁾による無作為化クロスオーバー比較試験では、痛みに対してオピオイドを必要とするがん患者43例(必ずしも眠気を苦痛としているわけではない)を対象とし、メチルフェニデート15mg/日とプラセボの全般的な症状への効果を比較したところ、鎮痛効果などに差はみられなかったが、眠気を有意に改善した(絶対値の記載なし、 $p=0.01$)。副作用として、メチルフェニデートに関連したものは認めなかった。

Brueraら(1987)³⁾による無作為化クロスオーバー比較試験では、痛みに対してオピオイドを必要とするがん患者32例を対象とし、メチルフェニデート15mg/日とプラセボの鎮痛効果と眠気への効果を比較したところ、中等度の鎮痛効果とともに、眠気のVAS(0が最悪、100が最良)を有意に改善した(36→58 vs 36→45, $p<0.01$)。メチルフェニデートに関連した重度の副作用は認めなかった。

Brueraら(1992a)⁴⁾による無作為化クロスオーバー比較試験では、痛みに対してオピオイドの持続皮下注を行っているがん患者20例を対象とし、メチルフェニデート10mg/日とプラセボの認知機能への効果を比較したところ、眠気のベースラインと比較した割合が有意に改善した(100→65 vs 100→92, $p<0.001$)。メチルフェニデートに関連した重度の副作用は認めなかった。

この他に、Brueraら(1992b)⁵⁾による前後比較研究では、メチルフェニデートにより、オピオイドの投与を受けているがん患者の眠気が改善することが示唆されている。

2) コリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル)

オピオイドの眠気にドネペジルが中等度有効であったが、副作用が高頻度にみられたことが1件の前後比較研究で示唆されている。

Brueraら(2003)⁶⁾による前後比較研究では、痛みに対してオピオイドが使用され眠気を訴えているがん患者27例を対象とし、ドネペジル5mg/日を7日間投与したところ、7日後の眠気NRSが改善した(6.4→4.8, $p=0.035$)。副作用としては、20例中悪心を6例、嘔吐を5例、下痢を5例、筋けいれんを3例、食欲不振を3例、腹痛を1例で認め、中止後に消失した。

3) カフェイン

オピオイドの眠気に対するカフェインの効果については、1件の無作為化比較試験がある。

Mercadanteら⁷⁾による無作為化クロスオーバー比較試験では、痛みに対して一定量のモルヒネを使用しているがん患者12例を対象とし、モルヒネ投与後のカフェイン200mgとプラセボの効果を比較したところ、眠気についてのNRSは有意な変化

はみられなかった (28→28 vs 22→24, p 値の記載なし)。一方, 認知機能検査に用いられる tapping speed test には有意な改善が認められた (120→129 vs 133→123, p=0.041)。カフェインによる副作用はみられなかった。

以上より, オピオイドが投与され, 眠気が発現した患者に対して, 精神刺激薬は, 眠気を改善する相応の根拠があると考えられるが, コリンエステラーゼ阻害薬, カフェインについて眠気を改善するとする十分な根拠はない。

本邦では, 精神刺激薬であるメチルフェニデートとモダフィニルはナルコレプシーと注意欠陥/多動性障害以外には使用が厳しく規制されている。同効薬としてペモリンがある。ペモリンは, 中枢神経系のドパミン作動性ニューロンの神経終末でのドパミン取り込み阻害により効果を発現するため, オピオイドによる眠気を改善する可能性があるが, 根拠となるエビデンスがほとんど存在していない (宮澤ら)。したがって, 本ガイドラインでは, 専門家に相談したうえで使用を検討することを推奨する。

一方, コリンエステラーゼ阻害薬やカフェインは, 十分なエビデンスがないため, 推奨しない。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン (2012) では, メチルフェニデートの使用を推奨している。

NCCN のガイドライン (2012) では, オピオイド開始または増量後 2~3 日以上経過しても眠気が改善しない場合, カフェイン, メチルフェニデート, モダフィニルなどを推奨している。

ESMO のガイドライン (2012) では, 精神刺激薬の使用を推奨している。

▶ 臨床疑問 34

オピオイドが投与され, 眠気が発現した患者に対して, オピオイドの変更 (オピオイドスイッチング) は, 変更しないことに比較して眠気を改善するか?

推奨

オピオイドが投与され, 眠気が発現した患者に対して, オピオイドの変更 (オピオイドスイッチング) は, 眠気を改善する。

オピオイドが投与され, 眠気が発現した患者に対して, オピオイドを変更する。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては, 系統的レビューが 2 件ある。無作為化比較試験はなく, 前後比較研究が 3 件ある。

Quigley ら⁸⁾による系統的レビューでは, 痛みを訴える患者に対するオピオイドの

変更の有効性について52件の文献に関してレビューしている。前後比較研究14件、後ろ向き研究15件、症例報告23件を検討した結果、1つの報告を除き、オピオイドを変更することは疼痛緩和とオピオイドによる副作用を軽減するために有効な手段であると結論づけている。

また、Mercadanteら⁹⁾による系統的レビューでは、前後比較研究13件、後ろ向き研究10件などを含む31件の文献を検討し、1種類のオピオイドで疼痛緩和が不十分な患者に対してオピオイドの変更を行うことで50%以上の患者において臨床的な改善が認められると結論づけた。

例えばNarabayashiら¹⁰⁾による前後比較研究では、鎮痛効果が不十分であったり耐えがたい副作用のために経口モルヒネの継続が困難ながん患者25例を対象とし、経口オキシコドンへの変更を行ったところ、変更前に耐えがたい眠気を訴えていた7例全例で耐えがたい眠気は消失した(0~3の4段階の評価で、2.1→0.9, $p=0.031$)。

McNamara¹¹⁾による前後比較研究では、痛みに対してモルヒネが投与されており、モルヒネによる眠気やせん妄などの精神症状のあるがん患者19例を対象とし、モルヒネからフェンタニル貼付剤に変更を行ったところ、4項目からなる眠気尺度(0~12点, 9.4→7.3, $p=0.0012$)、眠気によるわずらわしさのVAS(68→49, $p=0.017$)が改善した。観察期間中に、19例中17例の患者で36件の有害事象がみられた。そのうち、治療に関連するものは、重篤なものとして呼吸抑制が1件あり、その他、倦怠感、発汗、悪心、嘔吐、便秘、下痢、ミオクロヌス、モルヒネの離脱症候を12件認めたが一過性であり回復した。

Ashbyら¹²⁾による前後比較研究では、オピオイドが原因と考えられる副作用のある患者49例を対象とし、モルヒネからフェンタニルへ変更したところ、眠気を有する10例中4例で臨床的な改善がみられ、うち2例で消失した。モルヒネからオキシコドンへの変更では、眠気のある2例中2例で臨床的な改善がみられた。副作用に関する記載は特になかった。

＊ ＊

以上より、オピオイドが投与され眠気が発現した患者に対して、オピオイドの変更は、眠気を改善する相応の根拠があると考えられる。いずれも質の高いエビデンスではないが、モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルに、オキシコドンからフェンタニルに変更することで眠気の改善が認められると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、オピオイドによる眠気に対して、オピオイドの変更を推奨する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン(2012)では、オピオイドの変更を推奨している。

NCCNのガイドライン(2012)では、オピオイド開始または増量後2~3日以上経過しても眠気が改善しない場合、他の対応に加えて、オピオイドの変更を検討することを推奨している。

ESMOのガイドライン(2012)では、オピオイドの変更を推奨している。

▶ 臨床疑問 35

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、変更しないことに比較して眠気を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、眠気を改善する可能性がある。

オピオイドが投与され、眠気が発現した患者に対して、オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験はなく、前後比較研究が1件ある。

Enting ら¹³⁾による前後比較研究では、オピオイドによる鎮痛効果が不十分な100例の患者を対象とし、オピオイドを静脈内・皮下投与に変更（主な変更は、経口モルヒネを静脈内・皮下投与、フェンタニル貼付剤をフェンタニルかモルヒネの静脈内投与）したところ、鎮痛効果の改善とあわせて、眠気の改善または消失が60%（45例中27例）でみられたが、最終的に眠気は38例でみられた。重篤な副作用はなかった。

＊ ＊

以上より、質の高いエビデンスではないが、オピオイドが投与され眠気が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、眠気を改善する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、オピオイドによる眠気に対してオピオイドの投与経路の変更を推奨する。すなわち、経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

ただし、投与ラインにより、患者が生活するうえで不便となる可能性があり、患者とよく相談して投与経路の変更を行う必要がある。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2001b）では、最初の対応（他の原因の鑑別、オピオイドの減量）で緩和しない場合に、投与経路の変更（経口から皮下投与へ）を推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では、投与経路の変更を推奨している。

（松本禎久，小笠原利枝，川村三希子，木下寛也，細矢美紀）

【文献】

臨床疑問 33

- 1) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain : a systematic review. *J Pain* 2003 ; 4 : 231-56
- 2) Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995 ; 3 : 135-8
- 3) Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 67-70
- 4) Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, et al. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 1992a ; 48 : 163-6
- 5) Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, et al. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992b ; 50 : 75-7
- 6) Bruera E, Strasser F, Shen L, et al. The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain : a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 26 : 1049-54
- 7) Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 21 : 369-72

臨床疑問 34

- 8) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3) : CD004847
- 9) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching : a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006 ; 32 : 304-15
- 10) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al ; Advisory Committee for Oxycodone Study. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects : an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 296-304
- 11) McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002 ; 16 : 425-34
- 12) Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust* 1999 ; 170 : 68-71

臨床疑問 35

- 13) Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002 ; 94 : 3049-56

【参考文献】

臨床疑問 33

- 14) Homsy J, Walsh D, Nelson KA. Psychostimulants in supportive care. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 385-97
- 15) 宮澤真帆, 郡由起子, 赤穂理絵, 他. オピオイド・鎮痛補助薬に起因する, がん患者の眠気に対するペモリンの有効性と安全性の検討. 第14回日本緩和医療学会総会, 2009

4 せん妄

***：せん妄**

周囲を認識する意識の清明度が低下し、記憶力、見当識障害、言語能力の障害などの認知機能障害が起こる状態。通常、数時間から数日の短期間に発現し、日内変動が大きい。

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

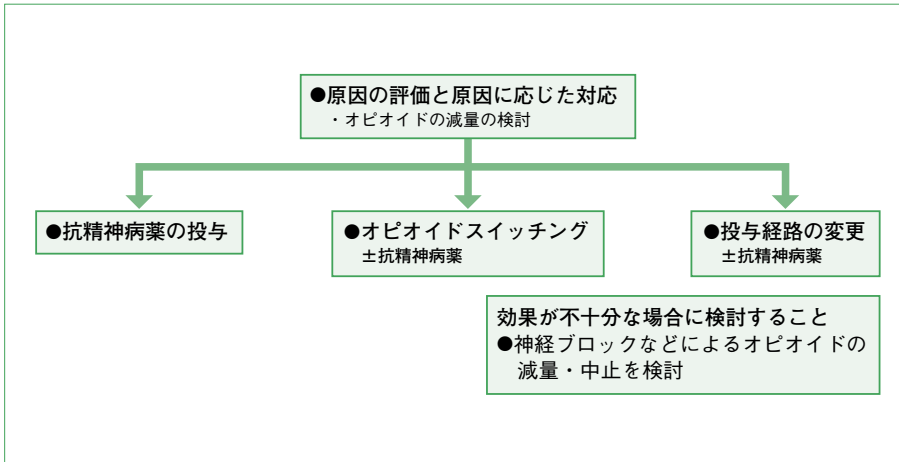
関連する臨床疑問

- ▶ 36 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 37 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、抗精神病薬は、プラセボに比較してせん妄を改善するか？
- ▶ 38 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、変更しないことに比較してせん妄を改善するか？
- ▶ 39 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

推奨

- ▶ 36 せん妄を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。
- ▶ 37 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、抗精神病薬を投与する。
2B（弱い推奨、低いエビデンスレベル）
- ▶ 38 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドを変更する。
1B（強い推奨、低いエビデンスレベル）
- ▶ 39 オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。
2C（弱い推奨、とても低いエビデンスレベル）

● フローチャート



せん妄の原因を評価し、原因に応じた対応を行う。オピオイドによるせん妄の場合は、抗精神病薬の投与、オピオイドスイッチング、あるいはオピオイドの投与経路の変更を行う。効果が不十分な場合、神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 36

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

せん妄を発現する他の要因を鑑別し、治療を検討する。

解説

がん患者のせん妄の原因として、薬物（ベンゾジアゼピン系薬剤、コルチコステロイド、抗うつ薬など）、中枢神経系の病変、電解質異常（高カルシウム血症、低ナトリウム血症など）、高アンモニア血症、脱水、感染症、低酸素血症などがある。このうち、薬物、高カルシウム血症、脱水によるせん妄は可逆性が高いので、治療する価値が高い。ビタミンB群欠乏、内分泌疾患は、がん患者における頻度は少ないと考えられるが、原因治療により改善する可能性がある。

具体的には、投与薬物を確認し、せん妄の発現や悪化との時間関係を確認する。また、神経学的所見など身体所見をとり、血液検査（補正カルシウム値を含む）、頭部画像検査を検討することにより、主要なせん妄の原因を鑑別することができる。

オピオイドが原因と考えられる場合は、十分な鎮痛効果が得られていれば、鎮痛が得られる範囲でオピオイドの減量を検討する。鎮痛効果が不十分であれば非オピオイド鎮痛薬、神経ブロック、放射線治療など他の鎮痛手段を加えてオピオイドを減量できるかを検討する。モルヒネが投与されている場合、腎機能障害が生じるとモルヒネの投与量は同一でもモルヒネの代謝産物が蓄積することにより眠気を発現することがある。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン (2012) では、オピオイドの投与量を減量することを推奨している。

NCCN のガイドライン (2012) では、オピオイド以外の原因を鑑別すること、オピオイドの投与量を減らすために非オピオイド鎮痛薬を考慮することを推奨している。

ESMO のガイドライン (2012) では、オピオイドの減量を行うことで副作用が改善する可能性があり、オピオイドを減量するための手段として鎮痛補助薬の使用、神経ブロックや放射線治療などの方法を示している。

▶ 臨床疑問 37

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、抗精神病薬は、プラセボに比較してせん妄を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、抗精神病薬は、せん妄を改善する。

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、抗精神病薬を投与する。

2B (弱い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

オピオイドによるせん妄に対する薬物療法に関しては、McNicol らによる系統的レビューが行われているが、無作為化比較試験はない¹⁾。原因をオピオイドと限定しないせん妄については、抗精神病薬投与に関する系統的レビューが2件、ベンゾジアゼピン系薬剤投与に関する系統的レビューが1件ある。

1) 抗精神病薬

(1) 定型抗精神病薬

定型抗精神病薬とは、ドパミン D₂受容体に対して高い親和性をもつ拮抗薬であり、ハロペリドールやクロルプロマジンなどに代表される抗精神病薬のことを指す。

Breitbart ら²⁾による無作為化比較試験では、せん妄が出現した AIDS 患者 30 例を対象とし、ハロペリドール 2.8 mg とクロルプロマジン 50 mg とロラゼパム 3 mg の効果を比較したところ、せん妄の重症度の評価指標である Delirium Rating Scale* が、ハロペリドール群、クロルプロマジン群では改善したが、ロラゼパム群では改善しなかった [20→12 (p<0.001) vs 21→12 (p<0.001) vs 18→17 (p<0.63)]。ハロペリドール群とクロルプロマジン群においては副作用を認めなかったが、ロラゼパム群には過鎮静やせん妄が悪化するなどの有害事象がみられた。クロルプロマジン群では長期的には認知機能を悪化させた。

* : Delirium Rating Scale
せん妄の診断を目的として開発された評価尺度。10 項目からなり、13 点以上 (最大 32 点) でせん妄と診断される。

Candy ら³⁾による、終末期患者に生じたせん妄に対する系統的レビューでは、1件の無作為化比較試験の結果から、せん妄の治療薬としてハロペリドールが最も適切であり、クロルプロマジンも軽度の認知機能障害が許容できるのであれば使用可能と結論した。

**

以上より、オピオイドによるせん妄に限定した知見ではないが、定型抗精神病薬はオピオイドによるせん妄を改善する可能性があると考えられる。

(2) 非定型抗精神病薬

非定型抗精神病薬とは、1980年代後半より導入された新規抗精神病薬を指す。従来の抗精神病薬と比較して、ドパミンD₂受容体以外の神経伝達物質受容体に対しても選択的に作用し、錐体外路症状を中心とした中枢神経に対する副作用が少ない。

Lonergan ら (2009a)⁴⁾による、非定型抗精神病薬のせん妄に対する効果と副作用をみた系統的レビューでは、無作為化比較試験3件を検討し、3 mg/日以下のハロペリドールとリスペリドン、オランザピンは効果と副作用の点で同等であり、4.5 mg/日以上ハロペリドールはオランザピンと比較して、錐体外路症状が多いと結論した。例えば、ハロペリドール 1.7 mg/日とリスペリドン 1.0 mg/日とでは、せん妄の重症度の評価指標である Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)*の低下には顕著な差はなく (75% vs 42% good response, p=0.11)、ハロペリドール 7.1 mg/日とオランザピン 4.5 mg/日とでは、Delirium Rating Scaleの低下率はいずれも同等であり、プラセボと比較して有意に改善した (ハロペリドール 70% vs オランザピン 72% vs プラセボ 30%, p<0.01)。

**

以上より、非定型抗精神病薬であるリスペリドンとオランザピンは、せん妄に対してハロペリドールと同等の効果があることが示唆される。また、クエチアピンやペロスピロンに関しては臨床研究がないが、薬理的に他の非定型抗精神病薬と同種の薬剤として効果が期待できると考えられる。すなわち、オピオイドによるせん妄に限定した知見ではないが、非定型抗精神病薬はオピオイドによるせん妄を改善する可能性があると考えられる。

2) ベンゾジアゼピン系薬剤

Breitbart ら²⁾による無作為化比較試験では、せん妄が出現した AIDS 患者 30 例を対象とし、ハロペリドール、クロルプロマジンと比較して、ロラゼパムの単独投与では、せん妄の症状が改善しなかった。Lonergan ら (2009b)⁵⁾によるせん妄に対するベンゾジアゼピン系薬剤の使用に関する系統的レビューでは、せん妄に対するベンゾジアゼピン系薬剤の単独投与の効果を示した臨床研究は、アルコール離脱性せん妄以外のせん妄にはないと結論している。したがって、ベンゾジアゼピン系薬剤は、単独投与でせん妄は改善せず、悪化させる可能性もある。

**

以上より、オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、抗精神病薬は、せん妄を改善する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、オピオイドが投与され、せん妄が発現した患

* : MDAS

せん妄の重症度を測定するために開発された評価尺度。10項目からなり、MDAS日本語版では10点以上(最大30点)でせん妄と診断される。

者に対して、抗精神病薬の投与を推奨する。

投与薬物は、がん患者に対するエビデンスはないが、非がん患者に対するエビデンスから、定型抗精神病薬または非定型抗精神病薬を選択する。投与量に関しては、錐体外路症状や眠気など副作用を防ぐために、必要最小量にとどめる。抗精神病薬は少量から開始し、症状にあわせて増量する。投与時間については、眠気を来す作用もあることから、定期投与を行う場合には夕または就寝前の投与が望ましいが、症状にあわせて分割投与を検討する。1種類の抗精神病薬によってもせん妄が改善しない場合には、専門家の合意から、他の抗精神病薬へ変更するか、または、焦燥感・不眠などの症状が緩和されない場合は抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬剤を併用する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン（2001b）では、他の原因の鑑別、オピオイドの減量を検討したあとに、抗精神病薬（具体的にはハロペリドール、焦燥が著しい時にはベンゾジアゼピン系薬剤の併用）の使用を推奨している。

NCCNのガイドライン（2012）では、ハロペリドール、オランザピンまたはリスペリドンの投与を検討することを推奨している。

ESMOのガイドライン（2012）では、抗精神病薬の投与を推奨している。

日本総合病院精神医学会が作成した「せん妄の治療指針（2005年）」では、薬物療法としてハロペリドールの使用が推奨されている。

▶ 臨床疑問 38

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は、せん妄を改善する。

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドを変更する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。無作為化比較試験はなく、前後比較研究が5件ある。

Quigleyら⁶⁾による系統的レビューでは、痛みを訴える患者に対するオピオイドの変更の有効性について、前後比較研究14件、後ろ向き研究15件、症例報告23件を含む52件の文献を検討した結果、1つの報告を除き、オピオイドを変更することは

疼痛緩和とオピオイドによる副作用を軽減するために有効な手段であると結論づけている。

また、Mercadanteら⁷⁾による系統的レビューでは、オピオイドの変更に関して、前後比較研究が13件、後ろ向き研究10件などを含む31件の文献を検討し、1種類のオピオイドで疼痛緩和が不十分な患者に対してオピオイドの変更を行うことで50%以上の患者において臨床的な改善が認められると結論づけた。

Moritaら⁸⁾による前後比較研究では、モルヒネによるせん妄と診断されたがん患者20例を対象とし、モルヒネをフェンタニルに変更したところ、MDASが10点以上である患者は治療前85%であったが、治療3日後に15%、治療7日後に5%に減少した ($p < 0.001$)。副作用は特にみられなかった。

Gagnonら⁹⁾による前後比較研究では、オピオイドによる副作用のためにオピオイドの変更を行ったがん患者63例を対象とし、せん妄のためにオキシコドン皮下投与に変更した38例のうち、13例(34%)でせん妄は臨床的に改善した。注射部位の局所反応以外の副作用は認めなかった。

Maddocksら¹⁰⁾による前後比較研究では、モルヒネが原因と考えられるせん妄のある患者13例を対象とし、オキシコドン皮下投与へ変更したところ、6日後には13例中9例(69%)でせん妄が消失した。変更に伴う副作用はみられなかった。

Ashbyら¹¹⁾による前後比較研究では、オピオイドが原因と考えられる副作用のある患者49例を対象とし、モルヒネからフェンタニルへ変更したところ、せん妄は15例中12例で臨床的な改善がみられ、2例は消失した。オキシコドンからフェンタニルへの変更では、せん妄は2例中1例で臨床的に改善した。モルヒネからオキシコドンへの変更では、4例中3例でせん妄が消失した。副作用に関する記載は特になかった。

他に、McNamara¹²⁾による前後比較研究では、痛みに対してモルヒネが投与されており、モルヒネによる眠気やせん妄などの精神症状のあるがん患者19例を対象とし、モルヒネからフェンタニル貼付剤に変更を行ったところ、認知機能検査における記憶の項目で改善が認められている。

以上より、オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの変更は、せん妄を改善する相応の根拠があると考えられる。いずれも質の高いエビデンスではないが、モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルに、あるいは、オキシコドンからフェンタニルに変更することでせん妄の改善を認めている。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、オピオイドによるせん妄に対してオピオイドの変更を推奨する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPCのガイドライン(2012)では、オピオイドの変更を推奨している。
NCCNのガイドライン(2012)では、オピオイドの変更を検討することを推奨している。

ESMOのガイドライン(2012)では、オピオイドの変更を推奨している。

▶ 臨床疑問 39

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

推奨

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更は、せん妄を改善する可能性がある。

オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験はなく、前後比較研究が1件ある。

Enting ら¹³⁾による前後比較研究では、オピオイドによる疼痛緩和が不十分な100例の患者を対象とし、オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更したところ、鎮痛効果の改善とあわせて、混乱および幻覚の改善または消失がそれぞれ87% (15例中13例)、70% (10例中7例) でみられた。

以上より、質の高いエビデンスではないが、オピオイドが投与され、せん妄が発現した患者に対して、オピオイドの投与経路の変更はせん妄を改善する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、オピオイドによるせん妄に対してオピオイドの投与経路の変更を推奨する。

ただし、せん妄が発現している患者では、投与ルートによる拘束感などにより、せん妄症状が悪化する場合や、転倒やルート抜去などの危険性が増加する可能性があるため、投与経路の変更の際には十分に注意する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン (2001b) では、他の原因の鑑別、オピオイドの減量を検討したあとに、投与経路の変更を推奨している。

ESMO のガイドライン (2012) では、投与経路の変更を推奨している。

(松本禎久, 小笠原利枝, 川村三希子, 木下寛也, 細矢美紀)

【文献】

臨床疑問 37

- 1) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain : A systematic review. J Pain 2003 ; 4 : 231-56

- 2) Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 231-7
- 3) Candy B, Jackson KC, Jones L, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 : CD004770
- 4) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009a : CD005594
- 5) Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, et al. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009b : CD006379

臨床疑問 38

- 6) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
- 7) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching : a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006 ; 32 : 304-15
- 8) Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al ; Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and PsychoOncology (PRPP) Study Group. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients : an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 30 : 96-103
- 9) Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, et al. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 1999 ; 7 : 265-70
- 10) 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* 1996 ; 12 : 182-9
- 11) Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust* 1999 ; 170 : 68-71
- 12) McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002 ; 16 : 425-34

臨床疑問 39

- 13) Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002 ; 94 : 3049-56

【参考文献】

臨床疑問 37

- 14) せん妄の治療指針, 日本総合病院精神医学会 編, 星和書店, 2005