

6 薬剤の解説

がん患者の呼吸困難を緩和させる目的で使用される薬剤のうち、本ガイドラインで推奨されている薬剤について、オピオイド、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン系薬、鎮咳薬、去痰薬、抗コリン薬、 β 刺激薬に分類して薬理作用や副作用などについて概説した。それぞれの標準的な処方例は表2を参照のこと（P40～41）。

1 オピオイド

1 モルヒネ

モルヒネは、 μ オピオイド受容体および δ オピオイド受容体を活性化し、興奮性グルタミン酸系の促進効果を抑制することにより、1回換気量と呼吸数を減少させると考えられている。その結果、高炭酸ガス血症、低酸素血症、運動に対する換気反応が低下し、努力呼吸と呼吸困難の緩和をもたらすとされている。また、延髄の咳嗽中枢を抑制することにより鎮咳作用を表すことも知られている。

副作用として、便秘、嘔気・嘔吐、眠気、せん妄などが挙げられる。通常、便秘には下剤が併用され、嘔気・嘔吐に対しては、必要に応じて制吐薬を用いて対応する。

2 コデイン

延髄の孤束核などの咳嗽中枢に直接作用して、求心性インパルスに対する閾値を上昇させ、咳嗽反射を抑制する。喉頭部の機械的な刺激による咳嗽に有効とされる。 $A\delta$ 線維を介する刺激に対して抑制作用を示す。なお、鎮咳作用はモルヒネより弱い。

コデインは気管支腺分泌を抑制し、痰の粘稠度を増すので閉塞性肺疾患には適用しない。また、ヒスタミン遊離や気管支収縮作用を有するため、気管支喘息には禁忌である。副作用ならびにその対策については、モルヒネに準ずる。なお、コデインは肝臓でCYP2D6による代謝を受け、約10%が脱メチル化されてモルヒネとなる。

2 コルチコステロイド

コルチコステロイドの抗炎症作用、抗アレルギー作用、腫瘍周囲の浮腫軽減作用や免疫抑制作用を期待して用いられている。いずれの成分も強力な抗炎症効果を示すが、なかでも、鉱質コルチコイド作用が少なく作用持続時間の長いデキサメタゾンやベタメタゾンが使用されることが多い。

コルチコステロイドは抗炎症作用により呼吸困難を軽減すると考えられ、がん性リンパ管症、上大静脈症候群、気管狭窄、気管支攣縮、化学療法・放射線治療による肺障害の場合に呼吸困難の緩和作用を期待しうる。

3 ベンゾジアゼピン系薬（表1）

GABA受容体機構におけるGABAの抑制性作用を助長する。大脳辺縁系と視床下部の一部に作用し、抗不安作用を示す。ベンゾジアゼピン系薬の機序については不明な点も多いが、抗不安作用そのものが呼吸困難を軽減するとも考えられる。脊

表1 ベンゾジアゼピン系薬の薬物動態

抗不安作用の強さ	一般名	最高血中濃度到達時間 (h)	半減期 (h)
中間	ジアゼパム	1.0	20~70 (反復投与で延長)
	アルプラゾラム	2.0	14.0
強い	ロラゼパム	2.0	12.0
	エチゾラム	3.3	6.3

髄の多シナプス反射抑制により筋弛緩作用を示し、副作用として眠気、ふらつきが発現しやすい。その他、一過性の記憶・学習障害が発現することもある。また、弱い抗コリン作用を示すことがあり、急性狭隅角緑内障を合併する患者には禁忌である。

4 気管支拡張薬

気管支拡張薬は、 β (受容体) 刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬に分類される。

1 β (受容体) 刺激薬

テルブタリン、サルブタモール、プロカテロールなど。気管平滑筋弛緩作用である β_2 受容体選択性が高く、作用持続時間の長い薬剤が開発されている。 β_2 受容体を介する副作用として振戦がある。また、血中濃度が高くなれば β_1 作用も発現することがあり、頻脈や不整脈を起し、突然死に至ることもある。

2 吸入コルチコステロイド薬

ベタロメタゾン、フルチカゾンなどのコルチコステロイドは多様な作用を有するが、気道炎症に対して抗炎症作用を示すことにより、種々の細胞におけるサイトカイン産生の抑制、血管透過性亢進抑制作用や粘液分泌抑制作用が認められる。なお、吸入後の含嗽は、口腔・咽頭カンジダ、嗄声、咽頭刺激による咳嗽などの局所的副作用の予防にも有効であるため、コルチコステロイド吸入後は必ず含嗽を行うように指導する。

3 抗コリン薬

アトロピン、スコポラミン臭化水素酸塩、ブチルスコポラミン臭化物などのアトロピン誘導体があり、気道の分泌抑制を目的として用いられる。気道壁には副交感神経に支配されているムスカリン受容体が存在し、M1、M2 および M3 のサブタイプが気道に関連していることが知られている。特に、M3 受容体に対するアセチルコリンの結合阻害により気管支収縮を抑制し、M1 および M3 への結合阻害により気道分泌抑制作用を示す。そのため、アトロピン誘導体では気道分泌抑制作用があり、死前喘鳴に有効とされている。なお、抗コリン薬は緑内障や前立腺肥大による排尿障害などを合併する患者には禁忌である。

4 吸入抗コリン薬

イプラトロピウム，チオトロピウムなどがある。コリン作動性神経（迷走神経）から遊離されるアセチルコリンが気道平滑筋のムスカリン受容体（M3）に作用すると気道平滑筋が収縮する。抗コリン薬はアセチルコリンの M3 受容体刺激を阻害することにより気管支拡張作用を示す。イプラトロピウムに比べてチオトロピウムは M3 受容体からの解離が非常に遅いため，気管支拡張作用が 24 時間以上持続する。なお，吸入抗コリン薬についても緑内障および前立腺肥大による排尿障害などを合併する患者には禁忌である。

（篠 道弘，片岡智美）

【参考文献】

- 1) 加瀬佳年. 臨床薬理学大系 第6巻, 東京, 中山書店, 1969; p292
- 2) 宮田 健. 咳・痰と気道クリアランスの薬理基盤構築—新しい視点からの治療薬開発と治療法改善へのアプローチ. 薬学雑誌 2003; 123: 987-1006
- 3) Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer 2008; 16: 329-37
- 4) Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. J Clin Oncol 2008; 26: 3886-95
- 5) Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. Lancet Oncol 2002; 3: 223-8
- 6) Chung KF. Effective antitussives for the cough patient: an unmet need. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20: 438-45
- 7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care (version 1. 2009)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- 8) 植松俊彦, 野村隆英 編. シンプル薬理学, 第2版, 東京, 南江堂, 1999
- 9) Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 124-33
- 10) 中原保裕. やさしい薬理のメカニズム, 東京, 学習研究社, 2005
- 11) Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2006; 31: 38-47
- 12) Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. J Pain Symptom Manage 2010; 39: 820-30

表2 標準的な薬剤の投与量と剤形

分類	一般名	標準的な処方例	剤形
オピオイド	モルヒネ	【経口】 ・オピオイドが開始されていない患者：10～20 mg/日で開始。または呼吸困難時に5～10 mgを単回投与 ・すでに鎮痛目的で投与されている場合には、25%増量 【注射】 ・オピオイドが開始されていない患者：5～10 mg/日で開始。または呼吸困難時に2～3 mgを単回皮下注	錠剤、細粒、散剤、カプセル剤、内用液剤、坐剤、注射剤
	コデイン	1回10～20 mgを4～6時間毎に経口投与 120 mg/日まで増量したら、モルヒネ20 mg/日へ変更	錠剤、散剤
	ジヒドロコデイン	1回10 mgを1日3回経口投与	散剤
ステロイド	ベタメタゾン	0.5～8 mg/日を適宜増減	錠剤、散剤、シロップ剤、坐剤、注射剤
	デキサメタゾン	0.5～8 mg/日を適宜増減	錠剤、エリキシル剤、注射剤
ベンゾジアゼピン系薬	ジアゼパム	【経口】1回2～5 mgを1日2～4回経口投与 【坐剤】1回4 mgを1日1～3回投与	錠剤、細粒、散剤、シロップ剤、坐剤、注射剤
	アルプラゾラム	1回0.2～0.4 mgを1日3回経口投与	錠剤
	ロラゼパム	1回0.5～1.5 mgを1日1～3回経口投与	錠剤
	エチゾラム	1回0.5 mg～1.5 mgを1日1～3回経口投与	錠剤、細粒
	ミダゾラム	【持続静注・皮下注】2.5 mg/日から開始。眠気を許容できる範囲で5 mg/日まで増量	注射剤
	プロマゼパム	【経口】1日量3～15 mgを1日2～3回に分けて経口投与 【坐剤】3 mg坐剤を1回0.5～1個、定時の場合には1～3個を分1～3	錠剤、細粒、坐剤
鎮咳薬	チベピジン	1回20～40 mgを1日3回経口投与	錠剤、散剤、シロップ剤、ドライシロップ
	デキストロメトルファン	1回15～30 mgを1日1～4回経口投与	錠剤、散剤
	ジメモルファン	1回10～20 mgを1日3回経口投与	錠剤、散剤、シロップ剤
	エブラジノン	1回20～30 mgを1日3回経口投与	錠剤、細粒
	ペントキシベリン	60～120 mg/日を1日2～3回に分割経口投与	カプセル剤
	クロベラスチン	1回10～20 mgを1日3回経口投与	錠剤、散剤、シロップ剤
去痰薬	ブロムヘキシシ	【経口】1回4 mgを1日3回経口投与 【吸入】1回4 mgを生理食塩液などで約2.5倍に希釈し、1日3回吸入 【注射】1回4～8 mgを1日1～2回筋肉内または静脈内に注射	錠剤、細粒、シロップ剤、吸入液剤、注射剤
	アンブロキシール	1回15 mgを1日3回経口投与	錠剤、細粒、カプセル剤、シロップ剤、内用液剤、ドライシロップ
	アセチルシステイン	1～4 mLを気管内に直接注入または噴霧吸入	吸入液剤
	メチルシステイン	1回100 mgを1日3回経口投与	錠剤
	エチルシステイン	1回100 mgを1日3回経口投与	錠剤
	カルボシステイン	1回500 mgを1日3回経口投与	錠剤、細粒、シロップ剤、ドライシロップ
	フドステイン	1回400 mgを1日3回経口投与	錠剤、内用液剤

(つづく)

表2 標準的な薬剤の投与量と剤形（つづき）

分類	一般名	標準的な処方例	剤形
抗コリン薬	スコポラミン 臭化水素酸塩	【舌下】0.15～0.25 mgを1日1～4回投与 【注射】0.5 mg/日持続静注・皮下注で開始 頻脈・口内乾燥・眠気の許容できる範囲で、1日毎に1 mg/日→1.5 mg/日→2.5 mg/日→3 mg/日まで増量	注射剤
	ブチルスコポラミン 臭化物	20 mg/日持続静注・皮下注で開始 頻脈・口内乾燥の許容できる範囲で、1日毎に40 mg/日→60 mg/日→80 mg/日→120 mg/日まで増量	注射剤
	アトロピン	1回0.5 mgを皮下注、筋注または静注で投与	注射剤
	イプラトロピウム	1回20～40 μgを1日3～4回吸入	エアゾール剤
	チオトロピウム	【吸入用カプセル】1回1カプセルを1日1回専用の吸入用器具（ハンディヘラー）を用いて吸入 【噴霧式吸入器】1回2吸入を1日1回吸入	吸入用カプセル剤、 噴霧式吸入器
β 刺激薬	サルブタモール	【経口】1回4～8 mgを1日3回経口投与 【吸入】1回0.3～0.5 mLを深呼吸しながら吸入器を用いて吸入	錠剤、シロップ剤、 吸入液剤、エアゾール剤
	テルブタリン	【経口】1回4 mgを1日3回経口投与 【注射】1回0.2 mgを皮下注射	錠剤、シロップ剤、 注射剤
	ツロブテロール	【経口】1回1 mgを1日2回経口投与 【貼付剤】1回2 mgを1日1回貼付	錠剤、ドライシロップ、 貼付剤
	プロカテロール	【経口】1回50 μgを1日1～2回経口投与 【吸入（吸入液）】1回30～50 μgを深呼吸しながらネブライザーを用いて吸入 【吸入（エアア、クリックヘラー）】1回20 μgを吸入	錠剤、顆粒剤、シロップ剤、 ドライシロップ、吸入液剤、 エアア、クリックヘラー