

8 薬 剤

1. オピオイド

1 モルヒネ

モルヒネは、中枢および末梢のオピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すのみならず、鎮咳作用や呼吸困難を軽減する効果も期待できる。モルヒネの呼吸困難に対する作用機序は十分解明されていないが、呼吸困難の中枢神経系での知覚の低下、延髄呼吸中枢のCO₂に対する感受性の低下や呼吸リズムを抑制し呼吸数を減少させることによる呼吸仕事量の軽減、有効な深呼吸の確保、抗不安効果などが関与していると想定されている。モルヒネの鎮咳作用は、延髄の咳中枢に作用し、気道からの一次求心性神経の興奮伝達を抑制することによる。

モルヒネの主な有害事象は、便秘、悪心・嘔吐、眠気である。便秘は、低用量であってもほとんどのモルヒネ使用患者に生じる有害事象であるため、便の軟化を促す塩類下剤や腸管運動を亢進させる刺激性下剤の併用が必要となる。悪心・嘔吐は、30～50%の患者に生じ、必要に応じて制吐薬を使用する。その他の有害事象としては、せん妄、排尿困難（尿閉）、痒痒などが生じることがある。

モルヒネは、肝臓においてグルクロン酸抱合により、活性代謝物であるモルヒネ-3-グルクロニド（M3G）および6-グルクロニド（M6G）に代謝される。モルヒネ、M3G および M6G はいずれも腎排泄であるので、腎機能低下例（目安として、クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満）では蓄積により有害事象リスクが高くなるため注意が必要である。

2 オキシコドン

オキシコドンは、鎮痛や呼吸困難の軽減などの薬理作用や有害事象プロファイルがモルヒネに類似している。オキシコドンは肝臓においてチトクロム P450*（CYP）2D6 および 3A4 により代謝される。80%以上が薬理活性をもたないノルオキシコドンに代謝され、活性代謝物であるオキシモルフォンは生成量が極めて少ない（未変化体の1/100量程度）ため、中等度までの腎機能低下例（目安として、クレアチニンクリアランス 10 mL/分以上）でも比較的安全に使用できる。

3 フェンタニル

フェンタニルは合成オピオイドであり、臨床的な鎮痛効果はモルヒネと同等と報告されているが、呼吸困難の緩和についての有効性は十分に示されていない。また、呼吸抑制は、モルヒネやオキシコドンと比べて生じやすい可能性があり、注意が必要である。

4 コデイン・ジヒドロコデイン

コデインは、別名メチルモルヒネと呼ばれるモルヒネの誘導体である。コデイン

*：チトクロム P450

ほとんどすべての生物に存在する酸化酵素。ヒトでは現在約50種が報告され、CYP3A4、CYP2A6（CYP=cytochrome P450）などがある。肝臓に多く存在し、薬物代謝の主要な酵素。

自体の μ オピオイド受容体への親和性は極めて低い(モルヒネの1/100程度)。投与されたコデインの約10~20%が肝臓においてCYP2D6によりモルヒネに変換され、これが主に薬理効果を発揮する。また、鎮咳効果については、コデイン自体が延髄の咳中枢を抑制すると想定されており、鎮咳薬として使用される理由となっている。しかしながら、コデインの鎮咳作用は、十分量投与されたモルヒネと比較すると弱いと考えられている。

ジヒドロコデインは、コデインの誘導体であり、鎮咳効果はコデインに比べ強い(力価はコデインの2倍)。

2. オピオイド以外の薬剤

1 ベンゾジアゼピン系薬

ベンゾジアゼピン系薬は、大脳辺縁系や視床および視床下部の γ -aminobutyric acid (GABA) 受容体に作用し、これらの神経系を抑制することが抗不安作用、催眠作用をもたらす。呼吸困難に対するベンゾジアゼピン系薬の作用機序は不明であるが、呼吸困難と不安が関連していることが報告されており、ベンゾジアゼピン系薬による不安の軽減が呼吸困難の緩和に寄与することが想定されている。

ベンゾジアゼピン系薬の有害事象には、眠気、傾眠、ふらつきなどがあり、せん妄を惹起するリスクがある。ベンゾジアゼピン系薬は、CYP類(主にCYP3A4)により代謝されるものが多く、薬物相互作用に注意が必要である。

2 フロセミド吸入

呼吸困難の改善を目的としたフロセミド吸入の作用機序は不明な点が多いが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者に適用した報告では、気管支上皮の Na^+ および Cl^- の共輸送が抑制され、肺伸展受容器周囲のこれらのイオン濃度が増加し、その活動性が増加することや肺刺激受容器の抑制などの局所作用により呼吸困難を緩和することが期待されているが、臨床上的有用性は確認されていない。

3 コルチコステロイド

コルチコステロイドは、炎症反応の初期段階におけるホスホリパーゼ A_2 の阻害とアラキドン酸の放出抑制によりプロスタグランジンなどの炎症性物質の産生を抑制することで主な薬理作用を発揮する。がん患者の呼吸困難に対しては、腫瘍周囲の浮腫の改善〔がん性リンパ管症、上大静脈症候群、主要気道閉塞(MAO)]や炎症の改善(薬剤性肺障害、放射線肺臓炎)が期待される。

本邦で使用できるステロイドは複数あるが、鉱質コルチコイド作用(電解質への影響)が少なく、かつ、作用時間の長いベタメタゾンやデキサメタゾンが進行がん患者に対する症状緩和目的ではよく使用される。

コルチコステロイドの注意すべき有害事象としては、短期的には高血糖、消化性潰瘍、易感染性、精神神経症状(不眠やせん妄)などがある。中長期的には、満月様顔貌、骨粗しょう症や糖尿病などがある。

4 デキストロメトルファン

デキストロメトルファンは、中枢性鎮咳薬に分類され、中枢の咳中枢に直接作用して鎮咳作用を示す。臨床上問題となる有害事象はほとんどないが、ごく稀に悪心、めまい、眠気、口渇などがある。

5 プレガバリン・ガバペンチン

プレガバリンおよびガバペンチンは、いずれも電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを抑制し、 Ca^{2+} 流入を刺激としたグルタミン酸の放出抑制が鎮痛補助薬としての薬理効果である。鎮咳効果については、咳を誘発するサブスタンス P の遊離抑制などが考えられているが、十分には解明されていない。

これらの薬剤の有害事象として、傾眠や浮動性のめまいを生じやすいため転倒に注意する。また、長期投与では、体重増加や浮腫が生じることがある。

6 リドカイン吸入

リドカインは、神経の活動電位となる Na^{+} チャンネルを阻害し、その伝搬を遮断する。リドカイン吸入の作用機序は、肺局所の伸展受容器を麻酔して、痰などの刺激による咳反射を抑制するものと考えられる。

リドカインの有害事象としては、全身投与された場合には、錯乱、めまい、痙攣など、局所投与の場合には、過敏症、血圧低下などがある。

7 抗コリン薬

抗コリン薬としては、アトロピン硫酸塩、スコポラミン臭化水素酸塩、ブチルスコポラミン臭化物がある。気道壁にはムスカリン受容体の M_1 、 M_2 、 M_3 サブタイプが存在し、唾液や気道分泌は、副交感神経系に支配されている。抗コリン薬による M_1 および M_3 受容体拮抗作用によって、唾液・気道分泌の抑制が生じる。それにより、死前喘鳴を軽減することが期待されている。

抗コリン薬の有害事象としては、緑内障の悪化、排尿障害（特に、前立腺肥大大合併例）、口渇、便秘、動悸などがある。また、傾眠やせん妄を生じる場合があるが、抗コリン薬のなかで、ブチルスコポラミン臭化物は中枢移行しないので、これらの有害事象が少ない。

8 オクトレオチド

オクトレオチドは、ソマトスタチンアナログであり、唾液を含む複数の消化管分泌を抑制する。それにより、死前喘鳴を軽減することが期待されている。

オクトレオチドの有害事象としては、甲状腺機能低下、耐糖能異常、膵炎、肝機能障害がある。

(佐藤淳也, 山口 崇)

表 主な薬剤の投与方法

分類	一般名	標準的な処方例	代表的な商品名
オピオイド	モルヒネ	【経口】 呼吸困難時に内用液剤など速放性製剤 5~10 mg を頓用あるいは 10~20 mg/日から徐放性製剤などで開始し、適宜増量。 【注射】 呼吸困難時に 2~3 mg を静注または皮下注あるいは 5~10 mg/日から持続静注または皮下注を開始し、適宜増量。 【坐剤】 呼吸困難時に 5~10 mg 坐薬を開始し、適宜増減する。	【速放性経口製剤】 モルヒネ塩酸塩, オブゾン® 【徐放性経口製剤】 MS コンチン®, モルベス®, ピーガード®, パシーフ® 【注射】 塩酸モルヒネ, アンベック®, プレペノン® 【坐剤】 アンベック®
	オキシコドン	【経口】 呼吸困難時に速放性製剤 2.5~5 mg を頓用あるいは 10~20 mg/日から徐放性製剤などで開始し、適宜増量。 【注射】 呼吸困難時に 2~3 mg を静注または皮下注あるいは 5~10 mg/日から持続静注または皮下注を開始し、適宜増量。	【速放性経口製剤】 オキノーム® 【徐放性経口製剤】 オキシコンチン® 【注射】 オキファスト®
	コデイン	1 回 10~20 mg を 4~6 時間毎に経口投与 120 mg/日まで増量しても効果不良の場合、モルヒネ 20 mg/日あるいはオキシコドン 10~15 mg/日へ変更	【経口】 コデインリン酸塩
	ジヒドロコデイン	1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与	【経口】 ジヒドロコデインリン酸塩
ベンゾジアゼピン	ジアゼパム	【経口】 1 回 2~5 mg を 1 日 2~4 回投与 【注射】 1 回 2~5 mg を 1 日 2~4 回投与 【坐剤】 1 回 4 mg を 1 日 1~3 回投与	【経口】 【注射】 ホリゾン®, セルシン® 【坐剤】 ダイアップ®
	アルプラゾラム	1 回 0.2~0.4 mg を 1 日 2~3 回経口投与	【経口】 ソラナックス®, コンスタン®
	ロラゼパム	1 回 0.5~1 mg を 1 日 1~3 回経口投与	【経口】 ワイパックス®
	エチゾラム	1 回 0.5~1 mg を 1 日 1~3 回経口投与	【経口】 デバス®
	ミダゾラム	2.5~5 mg/日を持続静注あるいは皮下注から開始し、眠気を観察しながら 5~10 mg/日まで増量する。	【注射】 ドルミカム®
コルチコステロイド	ベタメタゾン ①漸減法 開始量として 4~8 mg/日を経口投与あるいは点滴静注(夕方以降の投与を避ける)。効果を認めたら 0.5~4 mg を維持量として漸減する。 ②漸増法 開始量として 0.5 mg/日を経口投与あるいは点滴静注(夕方以降の投与を避ける)。効果を認めるまで 4 mg/日を目標に漸増する。	【経口】 【注射】 リンデロン®, デカドロン®	
鎮咳薬	デキストロメトルファン 【経口】 1 回 15~30 mg を 1 日 1~4 回経口投与 【注射】 1 回 10 mg を 1 日 1 回皮下または筋肉内注射	【経口】 メジコン® 【注射】 デキストロメトルファン臭化水素酸塩	

【参考文献】

- 1) 各薬剤添付文書ならびにインタビューフォーム
- 2) 日本緩和医療薬学会 編. 緩和医療薬学, 東京, 南江堂, 2013; pp34-45
- 3) 鍋島俊隆, 井上和秀 編. 図解 薬理学, 東京, 南山堂, 2015; pp112-3, 132-8, 148-51, 381-2, 283-4, 410, 427-34
- 4) Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 473-81
- 5) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2012; 51: 996-1008
- 6) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504
- 7) Kawabata M, Kaneishi K. Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 305-11
- 8) Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, et al. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 874-86
- 9) Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492-501
- 10) Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): CD007354
- 11) Sheikh Motahar Vahedi H, Mahshidfar B, Rabiee H, et al. The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: a randomized controlled clinical trial. *Respir Care* 2013; 58: 1873-7
- 12) Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V, et al. Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD. *Thorax* 2008; 63: 606-13
- 13) Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001; 15: 3-8
- 14) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, et al. Section 11. Issues in specific neoplastic disease. 11.1 Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010; pp1124-5
- 15) McCrory DC, Coeytaux RR, Yancy WS Jr, et al. Assessment and Management of Chronic Cough. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jan. Report No.: 13-EHC032-EF.
- 16) Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1583-9