

REVIEW ARTICLE

緩和医療における薬剤の副作用
—薬剤師の視点と役割—

岡本禎晃¹

Adverse Reaction Due to Medication in Palliative Care
—The Role of Pharmacists—

Yoshiaki Okamoto¹

¹Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Science, Japan.

ABSTRACT — Many drugs have adverse reaction, especially in palliative medicine due to pharmacological changes induced in advanced cancer patients caused by such situation as decreased renal function. In particular, patients with terminal illness often have so many symptoms that it is difficult to identify the cause of each of them. Patients with advanced cancer experience nausea, vomiting, and delirium in addition to pain. Nausea and vomiting are caused by hypercalcemia, intracranial hypertension, constipation, digestive organ confinement and medicines characteristics such as opioids or the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). The strategy for nausea and vomiting varies with the cause. Therefore, it is necessary to carefully analyze the causes. Drug information is the one of the important roles of pharmacists in palliative care. This report describes how, as a pharmacist, investigate causes and the strategies to be used for nausea/vomiting, delirium, and anxiety.

(JLCC. 2009;49:349-352)

KEY WORDS — Adverse reaction, Palliative care, Palliative medicine, Advanced cancer, Opioids

要旨 — 薬には、期待される作用（効果）と期待されない作用（副作用）の両者が存在する。緩和医療では、患者の多くに薬物代謝や排泄などの機能の低下がみられるのに加えて、多剤併用療法が行われるため薬物相互作用が生じやすいことから、薬剤の副作用の発現頻度が、通常より高くなる危険性がある。特に終末期においては、症状が多岐にわたることから、それぞれの症状の原因を特定することは困難な場合が少なくない。疼痛以外で多くみられる症状としては悪心・嘔吐、せん妄などがある。悪心・嘔吐の原因としては、高カルシウム血症や、頭蓋内圧亢進、便秘、消化管障害や消化管閉塞などの他に、

オピオイドや選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）などの薬剤による副作用についても検討する必要がある。悪心・嘔吐の対処法は、原因によって異なってくる。従って、原因の特定に際しては、多面的に検討する必要がある。今回、緩和医療における薬剤師の重要な役割のひとつである情報提供の実例として、発現頻度が高く、薬物療法の副作用としても多く認められる悪心・嘔吐、せん妄などを中心に、原因薬物の探索とその対処法について薬剤師の立場から提言する。

索引用語 — 副作用、緩和ケア、緩和医療、進行がん、オピオイド

はじめに

緩和医療においては薬剤を適切に選択し、積極的に症状緩和をするために、薬剤の選択にあたっては、患者に現在の病気の状況を説明し、投与しようとする薬剤の作

用と副作用、さらに投与経路が内服、注射、坐剤など複数ある場合はそれについても説明を加えることにより、個々の患者に最も適した治療法を患者自身の思いを踏まえて選択することが重要であると考えられる。患者の思いとは「多くの薬を飲むのが大変」、「シリンジポンプが付く

¹大阪大学大学院薬学研究科。

※第47回日本肺癌学会総会シンポジウム「緩和ケア」。

の「いや」、「眠くなるのは困る」など現実的な思いや、オピオイドに対する誤解や偏見といった説明不足によるものまである。

本項目では緩和医療における薬剤師の重要な役割のひとつである情報提供の実例として、発現頻度が高く、薬物療法の副作用としても多く認められる悪心・嘔吐、せん妄などを中心に、原因薬物の探索とその対処法について薬剤師の立場から提言する。

悪心・嘔吐

概 略

がんの終末期における症状として多くの患者に発症する。ホスピスにおける死亡前3カ月では約半数の患者に発症している。¹ 一方、大学病院の6カ月前からの調査では約8割の患者に発症している。この報告では死亡前3カ月以上の場合、化学療法による悪心・嘔吐が多く、3カ月未満では全身状態の悪化やオピオイドの副作用といった理由が多く、時期により原因が異なることとされる。²

原 因

悪心・嘔吐の原因については薬剤性、胃内容物停滞、頭蓋内圧亢進、高カルシウム血症、心因性、便秘・宿便、消化管閉塞などがあげられる。

治 療

薬剤性の悪心・嘔吐

1. 化学療法：グレードの高い薬物(シスプラチンやイホスファミド)による化学療法の場合、セロトニン5-HT₃受容体拮抗剤とステロイドの併用予防投薬が第一選択とされる。症状出現時はメトクロプラミド20mg/生理食塩液50mlの点滴静注が第一選択となる。予測性やストレスによると考えられる場合は、マイナートランキライザー(ベンゾジアゼピン系抗不安薬)の追加投与が第一選択となる。

2. オピオイド：モルヒネはプロクロルペラジン15mg/dayが第一選択とされるが、我々はリスペリドン1mg/dayを推奨している。推奨する理由としてリスペリドンは、錐体外路障害や眠気の副作用が少ないことと、1日1回の投与で効果が期待できることにある。³ オキシコドンやフェンタニルパッチは少量から開始する場合は必ずしも制吐剤の併用は必要でないと考える。むしろ、悪心・嘔吐がないのに慢然と投与することによる錐体外路障害のような副作用をおこす可能性が増えることを懸念する。オピオイドの悪心・嘔吐でもうひとつ注意することは、体動性の嘔吐である。この場合は抗ヒスタミン剤(プロメタジン、ジメンヒドリナートなど)の投与が第一選択となる。

3. selective serotonin reuptake inhibitors (以下

SSRI)：悪心・嘔吐が懸念される患者にSSRIを開始する場合は、スルピリドを併用することを勧める。しかし、この場合も漫然と投与すると錐体外路障害が発症する場合があるので、使用は必要最小限(投与期間と投与量)に留めること。

胃内容物の停滞による悪心・嘔吐

メトクロプラミド、ドンペリドン、スルピリドなどを食前または食後に定期投与する。

頭蓋内圧亢進による悪心・嘔吐

ステロイド、グリセオール®の点滴静注が第一選択であり、ステロイドの効果は通常24時間以内に発現し、数日かけて徐々に症状が緩和する。

高カルシウム血症による悪心・嘔吐

薬剤性(カルシウム製剤、ビタミンD製剤、サイアザイド系利尿剤など)の場合は先ず原因薬物を中止する。治療薬としてはビスホスホネートが第一選択となる。しかし、効果発現まで1週間程度かかるため、症状が重篤な場合はエルカトニンを、1週間程度血中カルシウム濃度を測定しながら投与する。また、さらに症状が重篤な場合は生理食塩液の点滴静注やループ利尿剤の投与を行う。

心因性(予測性)の悪心・嘔吐

マイナートランキライザーが第一選択となる。効果が強く、作用時間の短いエチゾラムは常用量依存の危険性があるため安易に投与せず、短時間型の場合はクロチアゼパムを、あるいは作用時間の比較的長いプロマゼパムを選択する。

便秘・宿便による悪心・嘔吐

薬剤性の便秘の原因薬物は化学療法剤、オピオイド、三環系抗うつ剤、抗けいれん剤、利尿剤、カルシウム拮抗剤などがあり、可能なら中止変更を検討する。下剤には塩類下剤として酸化マグネシウムがある。作用機序は浸透圧により腸管内の水分を増加して内容物を増加させ、排便を促す。大腸刺激性下剤には、ピコスルファートナトリウムやセンナ、ダイオウなどがある。いずれも大腸を刺激し排便を促すが、連用により耐性が生じる可能性がある。その他、坐剤や浣腸など直腸を刺激するものなどもある。

便秘・宿便と悪心・嘔吐との関連を考え、正しい診断と治療を行うことが重要である。

消化管閉塞による悪心・嘔吐

イレウスによる悪心・嘔吐の場合は原因ががんによるものか、便秘・宿便によるものかを鑑別することが重要である。がん患者ではオピオイドなど便秘をおこしやすい薬物を使用している場合が多いため便秘・宿便による悪心・嘔吐をイレウスと誤診しないことは重要である。

薬物治療としてはステロイド剤により腫瘍周囲の浮腫

と炎症を軽減し、イレウスが解除される場合がある。また、悪心・嘔吐に対してはハロペリドール、ブチルスコポラミン臭化物、メトクロプラミドの持続投与が有効な場合がある。オクトレオチドは腸管壁からの電解質や水の分泌を抑制し、吸収を促進させることにより、悪心・嘔吐を改善する。

せん妄

概 略

せん妄は急性に発症し、数時間から数日間持続し、一過性かつ通常可逆性で、全般的認知機能の障害を示すことを特徴とする。せん妄は疾患ではなく症候群であり、特定の原因と結び付かないことがある。

原 因

せん妄の原因としては、治療可能なものとして薬剤性や高カルシウム血症があり、治療困難なものとして肝・腎不全、脳腫瘍、著明な全身衰弱、ショックなどがある。

原因薬剤としてはオピオイド（特にモルヒネ、オキシコドン）、抗コリン剤（臭化水素酸スコポラミン）、抗精神病薬（クロルプロマジン）、コルチコステロイド、抗不安薬（ジアゼパムなど）、非ステロイド系消炎鎮痛剤（インドメタシンなど）、そしてH2ブロッカーなどの報告がある。一般的に薬剤性であっても全身状態の悪化している患者はハイリスク群であるので対応は慎重に行う。

治 療

せん妄の治療は、原因を特定し、薬剤性の場合は中止、変更を検討する。薬剤の特定にあたっては、第一にせん妄の発現した前後で変更になった薬剤を検討する。次に、向精神薬の長期投与を検討する。高カロリー輸液に漫然と混合されているH2ブロッカーは注意が必要である。

内服が可能であればリスペリドン1~3mgを夕方または眠前に投与。内服が不可能な場合はハロペリドール注2.5~5mgを1時間程度で点滴静注を行う。過活動型せん妄の場合にマイナートランキライザーの単独投与は症状を増悪させる場合があるので、リスペリドンやハロペリドールを併用する。

終末期の多臓器不全によるせん妄は鎮静を考慮する。ただし、鎮静の適応については日本緩和医療学会の「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン」を参考に慎重に検討する。

不安・焦燥

概 略

不安・焦燥は精神的症状と身体的症状からなる。不安とは対象のない恐れであり、危険にさらされ自己の存在が脅かされた時におこる情動である。これは明確な対象のある恐怖とは異なるが、終末期患者では両者が混在す

ることが多い。人は生きていく限り不安があるといわれ、すべての不安が治療対象とはならない。

不安・焦燥の身体症状は心血管系（動悸、心悸亢進、頻脈、絞扼感など）、呼吸器系（息のつまる感じ、息苦しさ、過換気、呼吸困難など）、消化器系（口渇、胸やけ、嚥下困難、過食、食欲不振など）、泌尿器系（頻尿、尿意切迫、排尿困難など）、神経系（頭痛、めまい、耳鳴り、発汗、冷汗など）、筋骨格系（疼痛、歯ぎしり、筋肉の緊張）、などが認められる。

原 因

不安・焦燥の原因は症状や身体の変化、医療従事者の不適切な対応、実存的苦悩や特定の心配事や恐怖、病気・病状の理解、性格傾向、精神障害の既往、人間関係、そして薬剤性などがある。

薬剤性としてはオピオイド（特にモルヒネ、オキシコドン）、コルチコステロイド、テオフィリン、メトクロプラミドなどがある。中でも、メトクロプラミドは制吐剤として輸液内に混合または内服として多く使用されていることがあるので注意が必要である。

また、退薬症状でも発症する。オピオイドや抗不安薬、アルコールの急な中止には注意が必要である。

治 療

不安・焦燥の治療も原因の除去が第一である。薬剤性の場合は原因薬剤を特定し、中止することが重要である（原因薬剤の検索はせん妄に同じ）。また、退薬症状の場合は原因薬の少量再投与により確定診断し、漸減を行う。

不安を薬剤のみで治療することは困難であるが、抗不安薬を適切に投与することにより、不安による種々の症状の軽減に役立つ場合がある。

抗不安薬の選択は作用時間の長短や抗不安効果の強弱と眠気をはじめとする副作用とのバランスがポイントである。

最後に

肺がんではその進展が早く、治療が奏効しない場合、患者および家族の理解や気持ちが病状の進行についていけない場合を多く経験する。このような患者・家族の思いを傾聴し、問題点を探ると同時に、不安やせん妄の初期症状を見逃さないことが重要である。また少しでも早く症状緩和をはかることが、現実と向き合う時間を確保し、残された時間を有意義に過ごすために重要である。

症状緩和を行う上で重要な注意点を薬剤師の視点から考察した。多くの医療者が理解することにより、より安全で有効な薬物療法が行われることを期待する。

本論文は第47回日本肺癌学会総会シンポジウム「緩和ケア」の口演内容を2008年7月に校正したものである。校正に

あたっては最新の内容を取り入れるべく緩和ケアエッセンシャルドラッグ⁴の内容を引用した。

REFERENCES

1. 恒藤 暁. 最新緩和医療学. 大阪：最新医学社；1999.
2. 岡本禎晃, 恒藤 暁, 戸谷良江, 合屋 将, 松田陽一. 死亡前6ヵ月間の後ろ向き調査からみた末期がん患者の悪心の発現状況と治療効果. 第13回日本緩和医療学会学術大会抄録集. 2008:222.
3. Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, Inoue T, Tanimukai H, Tazumi K, 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;34:217-222.
4. 恒藤 暁, 岡本禎晃. 緩和ケアエッセンシャルドラッグ. 東京：医学書院；2008.