

1

呼吸困難感に対するオピオイド

～使いたいけど使いにくい～

1 オピオイドはがん性疼痛にしか使えない？

「息が苦しい」。こんな訴えは呼吸器内科に勤務していると日常茶飯事です。しかし、原疾患をコントロールしなければ、呼吸困難感をとってあげることはできません。それが、COPD や特発性肺線維症の場合、根治そのもののできない疾患であるため、

■表 I-1 国内外のガイドラインにおける COPD へのオピオイドの位置づけ

ガイドライン	COPD へのオピオイドの位置づけ
日本呼吸器学会 ¹⁾	進行した患者に対する経口オピオイドはその効果が確認されている
ACP/ACCP/ATS/ERS ²⁾	記載なし
イギリス ³⁾	終末期の症例で他の治療に反応しない症例の緩和に使用可能
オーストラリア/ ニュージーランド ⁴⁾	高度の呼吸困難の症状緩和に有効
カナダ ⁵⁾	重症患者の呼吸困難の症状緩和に経口使用
GOLD ⁶⁾	重症患者の呼吸困難の症状緩和に有効。重篤な副作用をきたす可能性もある

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会，編．COPD 診断と治療のためのガイドライン．4 版．東京：日本呼吸器学会；2013.
- 2) Qaseem A, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 179-91.
- 3) National Clinical Guideline Centre(UK). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guidelines, No. 101. Royal College of Physicians, 2010.
- 4) The COPD-X Plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2014. available from: <http://copdx.org.au/>
- 5) Marciniuk DD, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2011; 18: 69-78.
- 6) Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD-2016. December 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf

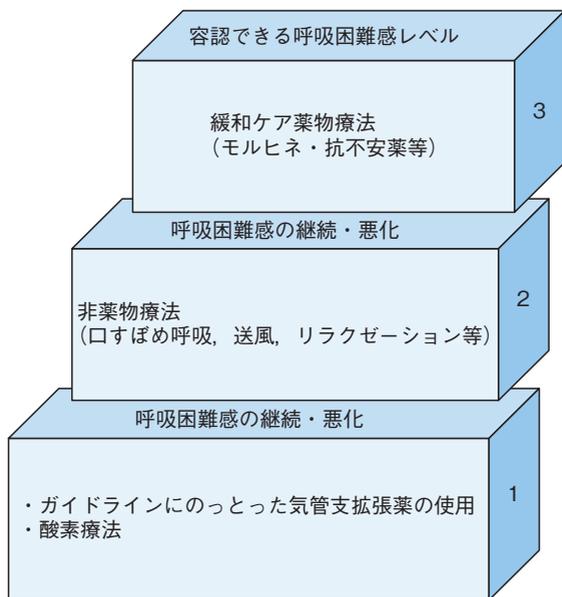
呼吸困難感をコントロールする方法はなかなか存在しません。

がんの患者さんに用いるオピオイドはがん性疼痛や呼吸困難感に用いますが，良性疾患の場合は保険適用がなく，特に呼吸困難感という訴えだけでオピオイドを用いることはまずありません。しかし，近年 COPD や特発性肺線維症に対するオピオイドが注目を浴びています。

ご存知の通り，オピオイドはオピオイド受容体に作用することで鎮痛作用や鎮咳作用をもたらします。息が苦しい，という主観的な症状をとる作用もあります。オピオイド以外の薬剤を用いても緩和されない呼吸困難感に対して，日本の COPD ガイドラインには「保険診療上，適応外の使用となるがモルヒネが使用されることが多い」記載がありますが，実臨床で使っている人はそこまで多くないと思います。

日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会，編。COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン。4 版。東京：日本呼吸器学会；2013。

国際的なガイドラインをみても，たとえば COPD に対するオピオイドの使用については，高度の呼吸困難感がある場合にのみ用いられるべきというスタンスが多いです（表 I-1）。



■ 図 I-1 COPD の呼吸困難感ラダー

(Rocker GM, et al. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: innovative approaches to palliation. J Palliat Med. 2007; 10: 783-97)

がん性疼痛と似ていますが、COPD に対する呼吸困難感に対して症状緩和のためのラダーを提唱している研究グループもあります。3段目にオピオイドが登場します(図 I-1)。

がん以外の呼吸器疾患における呼吸困難感に対するオピオイドの使用は、たとえば塩酸モルヒネの添付文書によれば「激しい咳嗽」に対して使用できます。そのため、実臨床では「咳嗽あり」という判断のもと、主に呼吸困難感に対してオピオイドの使用に踏み切ることもあります。とはいえ、呼吸困難感の症状を軽減させる有意な効果はあるものの、そのパワーは乏しいもので、運動耐容能を改善させるほどのものではありません。

Ekström M, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12: 1079-92.

一口メモ 送風だけでも効果がある？

酸素化が維持されている患者さんでは、空気を鼻カニューレから流すだけでも呼吸困難感の自覚が 10%くらい改善するとされています。もしかすると、薬剤を用いなくても低用量モルヒネと遜色ない効果が得られるかもしれません。日本の病院では空気+鼻カニューレというのは不可能ですが、扇風機で風を当ててあげるだけでもかなりの効果が見込める可能性もあります。

Abernethy AP, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 784-93.

Galbraith S, et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 39: 831-8.

2 呼吸困難感に対するオピオイド

- モルヒネ塩酸塩
- モルヒネ塩酸塩内用液剤（オプソ[®]）

■ よく使われる処方例

- ・呼吸困難感に対して

モルヒネ散（2.5～5 mg）1日4～6回

オプソ[®]（5 mg）1包 頓用 30分～1時間あけて使用

※オプソ[®]は呼吸困難感に対して保険適用はないので注意。

■ 薬剤情報

剤型・容量 モルヒネ塩酸塩→注：10 mg・50 mg・200 mg，錠：10 mg，

坐剤：10 mg・20 mg・30 mg，末（散）：最も使用される

モルヒネ塩酸塩内容液剤→液剤：5 mg・10 mg

代謝・排泄 主に肝臓で代謝され，90%が尿中に排泄される。

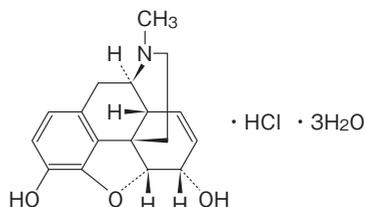
副作用 便秘，眠気，嘔気が3大副作用。特に便秘は必発である。

禁忌 重篤な呼吸抑制のある患者，気管支喘息発作中の患者，重篤な肝障害のある患者，慢性肺疾患に続発する心不全の患者，痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者，急性アルコール中毒の患者，出血性大腸炎の患者

注意点 オピオイドを開始するにあたって，本人あるいは家族に対して十分な説明の上，同意書を取得しておくことが望ましい。

■ 薬理と臨床試験

モルヒネの名の由来は，ギリシア神話に登場する夢の神モルペウス（Morpheus）とされています。夢のように痛みを取り除いてくれることから，この名がつけられました。そのせいもあってか，依存しやすい・中毒になると誤解する一般の方はまだまだ多いです。医療現場で用いられている量であれば，安全に使用できることは言うまでもありません。



■ モルヒネの化学構造式

呼吸困難感に対する塩酸モルヒネの量についてですが、過去の報告によれば、1日あたり塩酸モルヒネ 10mg/日が基準とされています。

Davis CL. ABC of palliative care. Breathlessness, cough, and other respiratory problems. BMJ. 1997; 315: 931-4.

Currow DC, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. J Pain Symptom Manage. 2011; 42: 388-99.

参加者のほとんどが COPD 患者さんであったという小規模なランダム化比較試験では、プラセボと比較して低用量経口モルヒネは呼吸困難感を有意に改善させ睡眠の質を向上させたと報告されています。ただし、ここでいう低用量とは 20 mg/日のことを指します。

Martins RT, et al. Effects of low-dose morphine on perceived sleep quality in patients with refractory breathlessness: A hypothesis generating study. Respirology. 2016; 21: 386-91.

上述のごとく、実際には塩酸モルヒネ 2.5 mg 頓服を 4~6 時間ごとに使用することが多いです。強い咳嗽を伴う場合、5 mg/回くらいから開始してもよいと思います。塩酸モルヒネのかわりにオプソ®を用いることもあります。オプソ®は「激しい咳嗽」にすら保険適用がありませんので、呼吸困難感に対しては適応外使用となる点に注意が必要です。寝たきりや終末期の患者さんの場合は、これらの内服ができないため、当院では塩酸モルヒネの持続皮下注射でコントロールをすることが多いです。注射製剤も「激しい咳嗽」に対して保険適用があります。

モルヒネを使う上で注意したいのは、喀痰が多い時にはあまり効果がないということです。COPD 急性増悪の患者さんでは結構喀痰が多く、そのドレナージ効果をうすめてしまうリスクも考えると、非がんの呼吸器疾患の急性期には積極的にモルヒネを用いるべきではありません。

また、モルヒネの用量を多くしても呼吸困難感を改善させることはできません。そのため、モルヒネが効かない症例にどんどん増量！という選択肢はないと考えた方がよいでしょう。

非がんの呼吸器疾患の患者さんにオピオイドを使おうかどうか、と迷う時は、多くが低酸素血症に陥った状態です。その状態でのモルヒネの使用がどこまで安全なのか、まだ答えはありません。



- ・オピオイドには非がんの呼吸器疾患による呼吸困難感を緩和する効果があるが、執筆時点では激しい咳嗽に対してしか保険適用がない。