

肝・腎機能障害患者への 鎮痛薬使用について

宮城県がん疼痛緩和ケア up to date
2017.8/25

東北大学病院 緩和医療科

東北大学大学院 医学系研究科 緩和医療学分野

田上恵太

～本日のレジメン (25分間)～

① 腎障害と鎮痛薬

- ✓ 腎障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 腎障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
- ✓ 透析時の鎮痛薬:簡単に・・・

② 肝障害と鎮痛薬

- ✓ 肝障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 肝障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
- ✓ 薬剤相互作用の考慮:簡単に・・・

東北大学病院緩和医療科の田上恵太です

1981年7月7日生まれ（36歳） 仙台市出身

貝森小学校（廃校・・・）⇒仙台第一中学校





乗り鉄

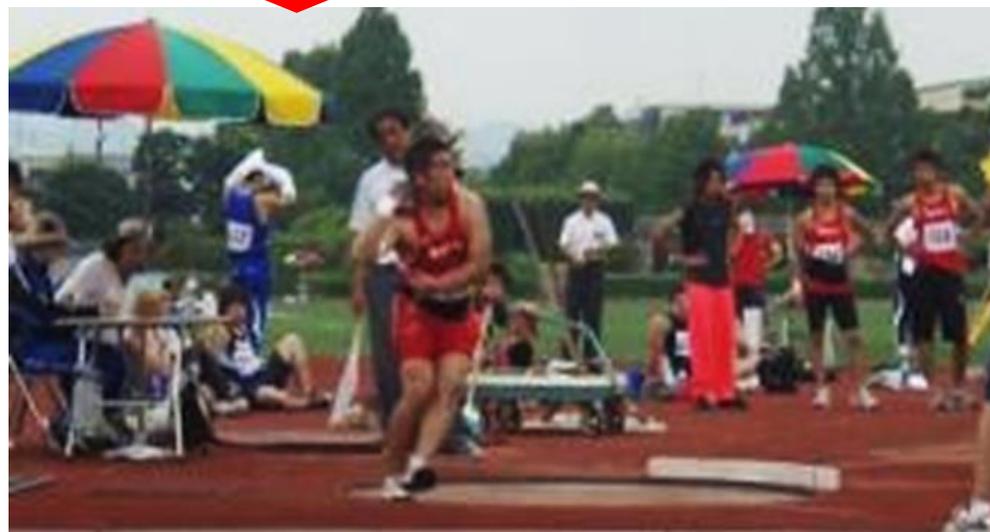
競馬に
のめりこむ



2000年3月 仙台第二高校卒業

マンガ喫茶店とお好み焼き
屋でアルバイト

陸上競技を中学～大学12年間続け
ました。専門は槍投げ・砲丸投げ



・2008年3月 関西医科大学医学部医学科卒業

東北労災病院：2008年～2012年

初期研修
腫瘍内科
緩和ケアチーム



国立がん研究センター

2012年4月～2014年3月：中央病院 緩和医療科

2014年4月～2017年3月：東病院 緩和医療科



現在の医局員： **9名**

教授(井上彰)：呼吸器専門医
がん薬物療法専門医

医局員の背景は様々!!

緩和医療専門医

血液専門医、小児精神学、

消化器内科、在宅医療、

呼吸器内科、産業医、大学院生、

がんの基礎研究(生化学)



東北大学大学院 医学研究科 緩和医療学分野

東北大学病院 緩和医療科

Face Book ページもはじめました！！

東北大 緩和医療科FBページ：「[sendai.tohoku.university.palliativecare/](https://www.facebook.com/sendai.tohoku.university.palliativecare/)」で検索！

東北大学大学院 緩和医療学分野 H P：<http://www.kanwa.med.tohoku.ac.jp/index.html>

～本日のレジメン (25分間)～

① 腎障害と鎮痛薬

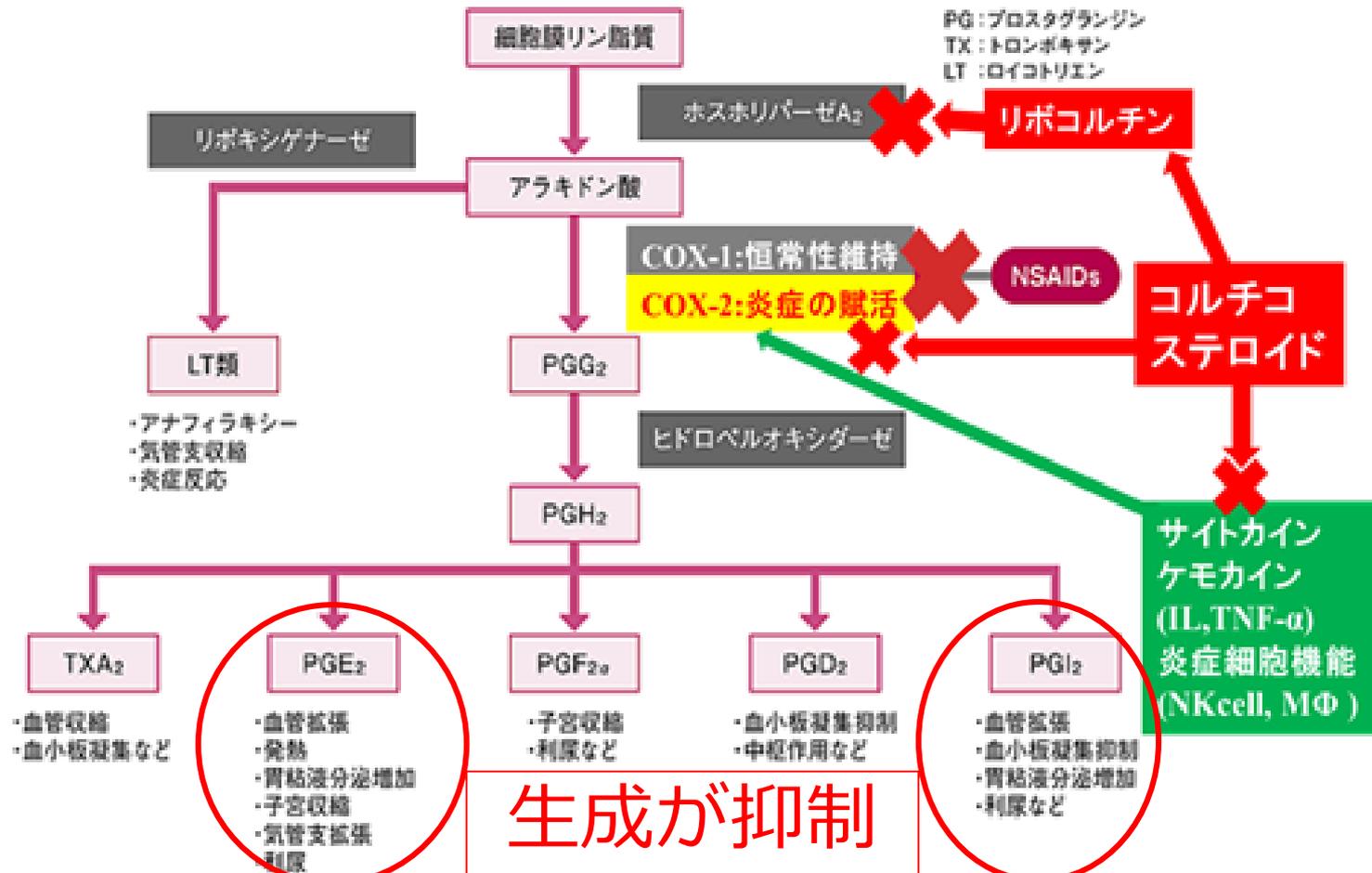
- ✓ 腎障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 腎障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬
(透析時の鎮痛薬:簡単に・・・)

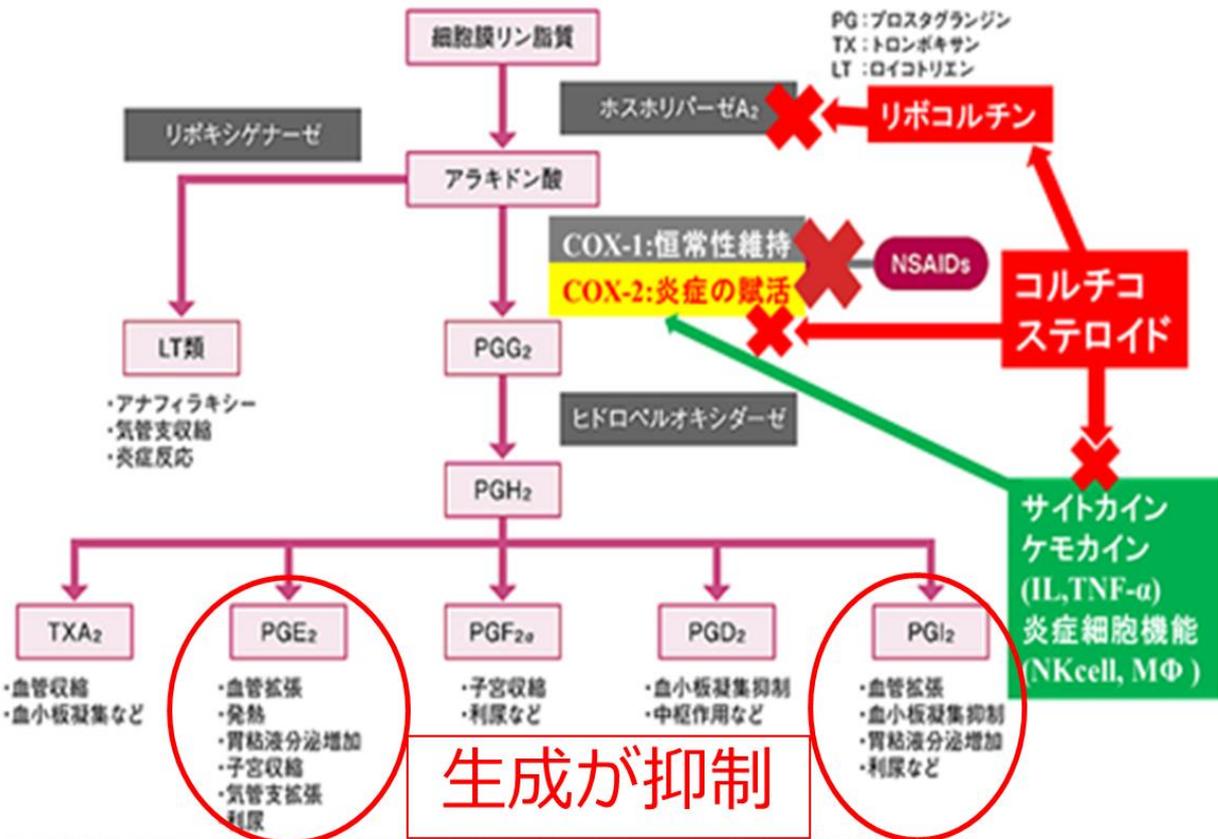
② 肝障害と鎮痛薬

- ✓ 肝障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 肝障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
(薬剤相互作用の考慮:簡単に・・・)

腎障害を起こす鎮痛薬

非ステロイド性抗炎症薬: NSAIDs





COX:
シクロオキシゲナーゼ

PG:
プロスタグランジン

日本緩和医療学会 がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年度 一部改編

- COX(1, 2)は血管拡張作用・腎血流保持に関与するPG産生を阻害するため、虚血性腎障害を生じる
- 血管内脱水を呈する患者では、PG産生の抑制は腎血流の保持も抑制し、より強い虚血性腎障害を誘発する
- 虚血が持続すると急性尿細管壊死を呈する。

- NSAIDs 使用開始から 1 か月以内に発症することが多い
- 糸球体濾過量の低下に加え, ナトリウム貯留・浮腫、高カリウム血症を伴うことがある。
- 早期の薬剤中止の場合、NSAIDs による急性腎障害は通常 2~7 日間で回復する。
- COX-2 は腎臓に恒常的に発現しているため、COX-2 選択阻害薬でも虚血性腎障害を発症する。
⇒ COX 2 選択性薬剤は腎機能障害のリスク軽減しない

CQ5 疼痛患者への鎮痛において、COX-2 選択阻害薬は腎機能障害を起こしにくいのか？

▶ ステートメント

1. COX-2 選択阻害薬と COX-2 非選択薬は同等に急性腎障害を発症させるため、COX-2 選択性に限らず NSAIDs の使用の際には虚血性腎障害の発症に注意する必要がある。

推奨：弱い推奨 | エビデンス：強い

2. COX-2 選択阻害薬と COX-2 非選択薬で長期的な腎機能低下を同等に発症させる。

推奨：弱い推奨 | エビデンス：中等度

- ・薬剤性腎障害におけるNSAIDs割合は25.1%

リスク因子

- ・非投与との比較：ORR 3.34
- ・高血圧がある場合：ORR 6.12
- ・高齢者：若年者に比して約3倍
- ・古典的なNSAIDs(アスピリン) ORR 1.58-2.11

薬物性腎障害ガイドライン2016 参照
Huerta C, et al: Am J Kidney 2005.

～本日のレジメン (25分間)～

① 腎障害と鎮痛薬

- ✓ 腎障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 腎障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬
(透析時の鎮痛薬:簡単に・・・)

② 肝障害と鎮痛薬

- ✓ 肝障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 肝障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
(薬剤相互作用の考慮:簡単に・・・)

腎障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

コデイン $\xrightarrow{\begin{matrix} 80\% \text{ グルクロン酸抱合} \\ 10\% \text{ CYP3A4} \end{matrix}}$ $\begin{matrix} 80\% \text{ codeine-6-glucuronide(C-6-G)} \\ 10\% \text{ ノルコデイン} \Rightarrow \text{ノルモルヒネ} \end{matrix}$

↓ 10-15% チトクロムP450(CYP2D6)

モルヒネ

- よって換算は、コデイン120mg = 経口モルヒネ20mg
- よって主な副作用はモルヒネとほぼ同様である
- 日本人の約5%はCYP2D6の代謝酵素欠損があるため、コデインの効果を発揮しない。
- モルヒネと違い小児の安全性は確認されていない

腎障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

全身投与されたモルヒネ → 約8 -10% : 未変化体のモルヒネ
↓ **鎮痛効果を持つ**
↓ **グルクロン酸縫合**

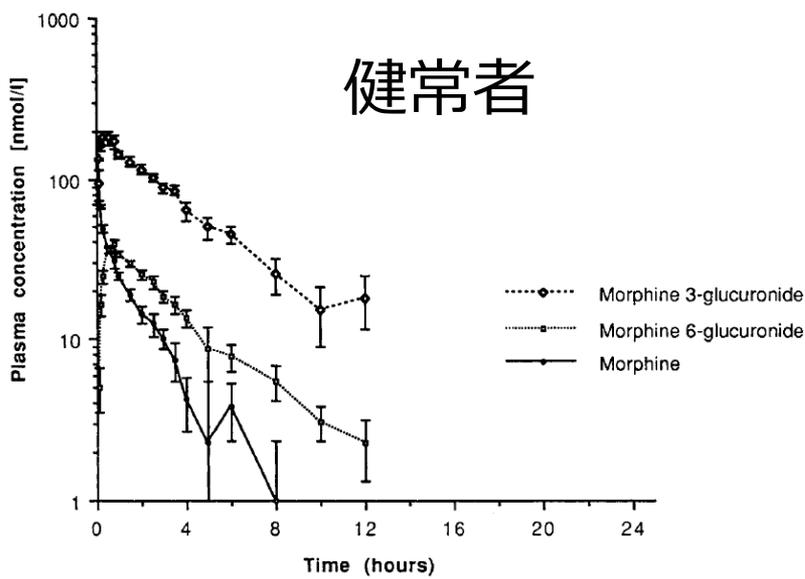
・ 約45 - 55% : M3G (モルヒネ-3-グルクロニド)
鎮痛効果はない、中枢神経毒性 (ミオクローヌス、せん妄)

・ 約 9 - 55% : M6G (モルヒネ-6-グルクロニド)
モルヒネの3倍の鎮痛効果
中枢神経毒性 (せん妄、眠気、悪心、呼吸抑制)

↓
すべての代謝物は腎排泄

24時間クレアチンクリアランス(24時間Ccr) 30-59ml/分の
推奨される使用用量 : 75%以上減量(投与しないことが好ましい)
※脊髄鎮痛では慎重投与

健常者



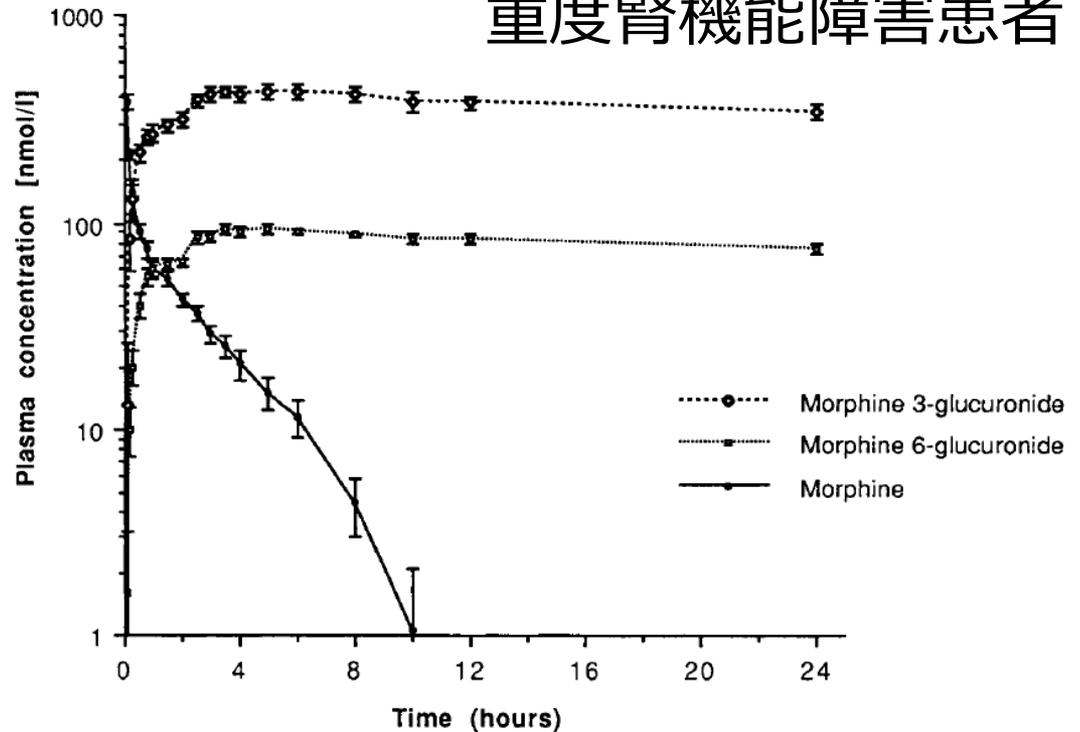
神経毒性のある

M-3-G、M-6-Gは

蓄積する!!

(モルヒネ未変化体は代謝)

重度腎機能障害患者



腎障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

- オキシコドン： 24時間Ccr < 50ml/分
薬物血中濃度－時間曲線下面積(AUC)約1.4倍上昇
推奨される使用用量：モルヒネより安全だが慎重に投与
- ترامadol： 軽度腎機能障害
軽度腎障害では血中半減期・AUCが 1.5-2 倍に延長・上昇
推奨される使用用量：50% 減量して使用を開始する

King S, et al. Palliat Med. 2011.
薬物性腎障害ガイドライン2016 参照

※ プレガバリンをはじめとした鎮痛補助薬も腎障害によって代謝の影響を受けるため、腎障害患者の疼痛管理に難渋する場合には、専門家に相談する。

腎障害

痛薬

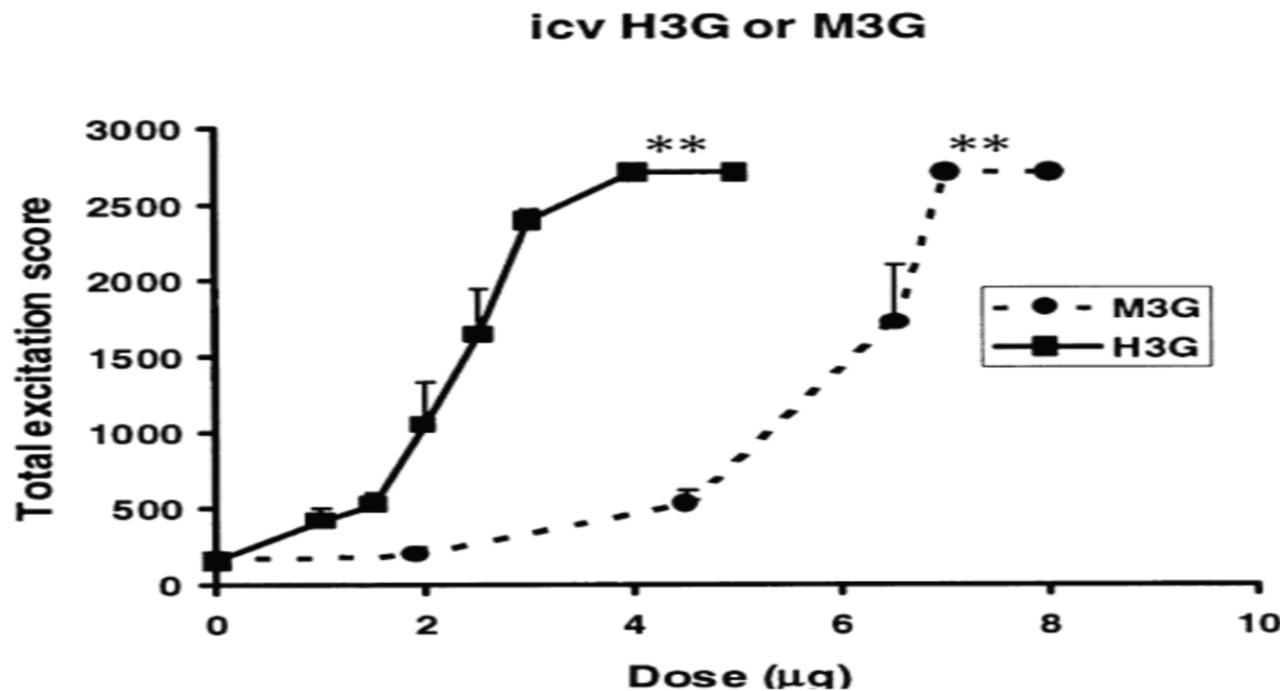
ヒドロモ

✓ グル

3-glu

✓ H3G(

中枢毒



ione-

様に

e. 1993.

- ✓ 基礎研究では、H3Gは同用量でM3Gよりも約2.5倍中枢毒性が起こりやすいという報告がある

Andrew WE, et al. Life Science 2001.

- ✓ 腎機能障害患者への安全性のエビデンスは確立していない
- ✓ 神経毒性はモルヒネよりも少ない印象にはあるが、腎機能障害患者には慎重に使用する必要がある

Kathleen A. Lee, et al. JPM, 2016.

腎障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

ヒドロモルフォン

- ✓ 中等度腎機能障害(24hCcr: 40~60 ml/分)患者ではヒドロモルフォンのAUCが2倍に上昇した
- ✓ 中等度腎機能障害では、通常の約4倍のH3G血中濃度となる
- ✓ 中等度腎機能障害では、通常の約2倍認知機能障害が多い

推奨される使用用量：

中等度腎機能障害：50%減量で使用開始し、神経毒性を観察

重度腎機能障害：さらに25%減量して使用を開始するが、

フェンタニルやメサドンなど他のオピオイドの使用を検討する

Babul N, et al. J Pain Symptom Manage. 1995.

Durnin C, et al. Proc West Pharmacol Soc. 2001.

Gobi P, et.al., J Palliat Med. 2011 .

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016.

付録：透析中の患者への投与について

NSAID s

急性腎障害(腎機能改善目指す)
ではさらに腎機能が悪化する。

腎機能の改善が見込めない

維持透析の場合でも、残存する
腎機能をさらに悪化させるため、
予後や全身状態、使用の必要性
を十分に検討する。

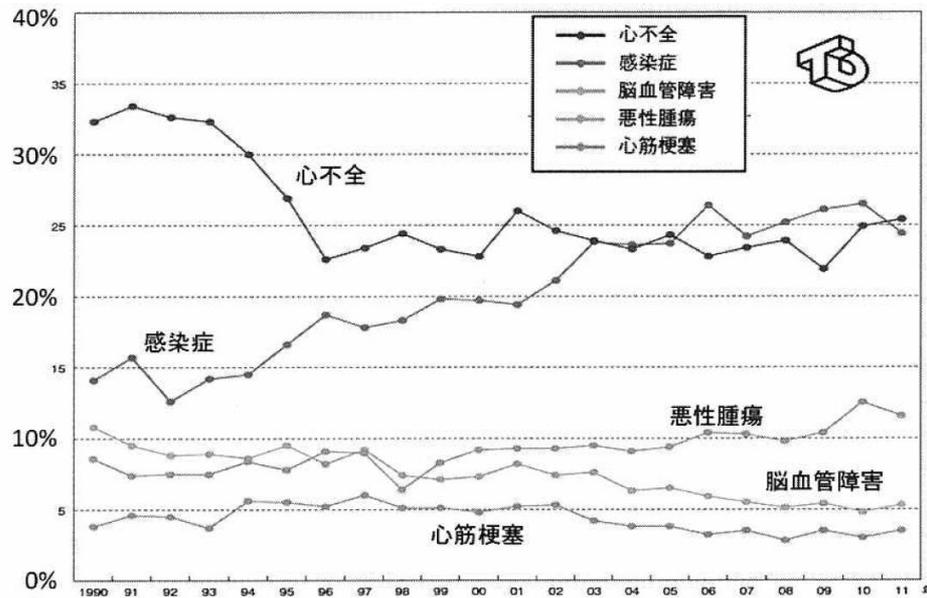


図2 導入年別死亡患者の死亡原因

山本ら. 秋田腎不全研究会誌.2013

加えて……
維持透析患者は増えている
&
悪性死亡数は増えている

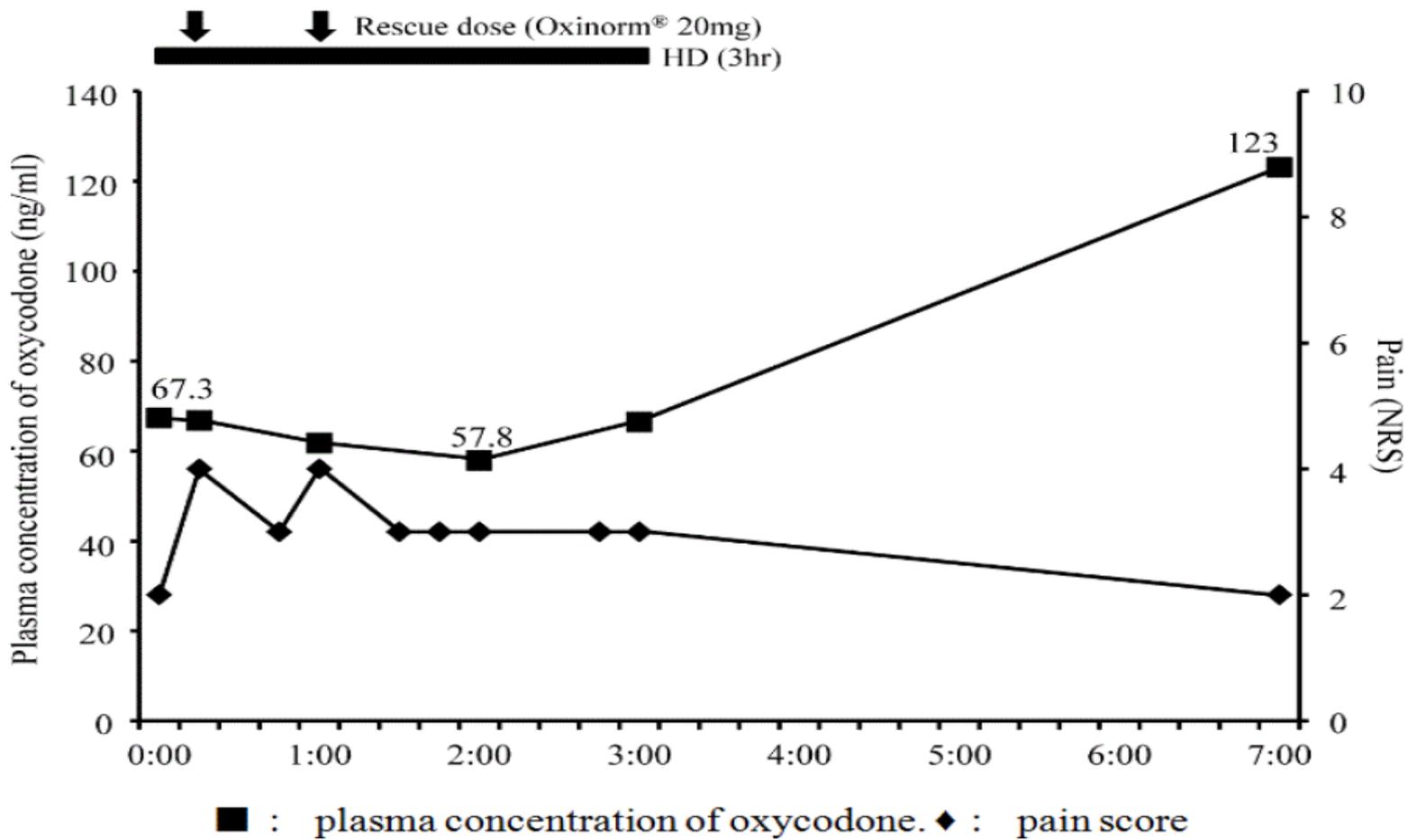
付録：透析中の患者への投与について

モルヒネ：代替案や慎重に投与を検討

蛋白結合率が低く、血液透析によりモルヒネやM3G・M6Gは一部除去される。

透析中・透析後に症状が悪化し、オピオイドの追加投与が必要になる可能性がある。

また透析間に比例的に蓄積するため、中枢毒性や呼吸抑制等の有害事象リスクがあり、代替案を検討する。



ただし透析中の血中濃度の動態は非常に緩やかなので「透析における体勢の苦痛」の可能性もある。

付録：透析中の患者への投与について

フェンタニル・メサドン：投与量の調節はなく比較的安全

蛋白結合率が高いため透析膜を通過できないため、血液透析前後で血中濃度は変化しにくい。

肝固有クリアランスに依存し、無尿の場合は糞中排泄されること、組織分布しやすいことから、血液透析で体外に除去されにくい

～本日のレジメン (25分間)～

① 腎障害と鎮痛薬

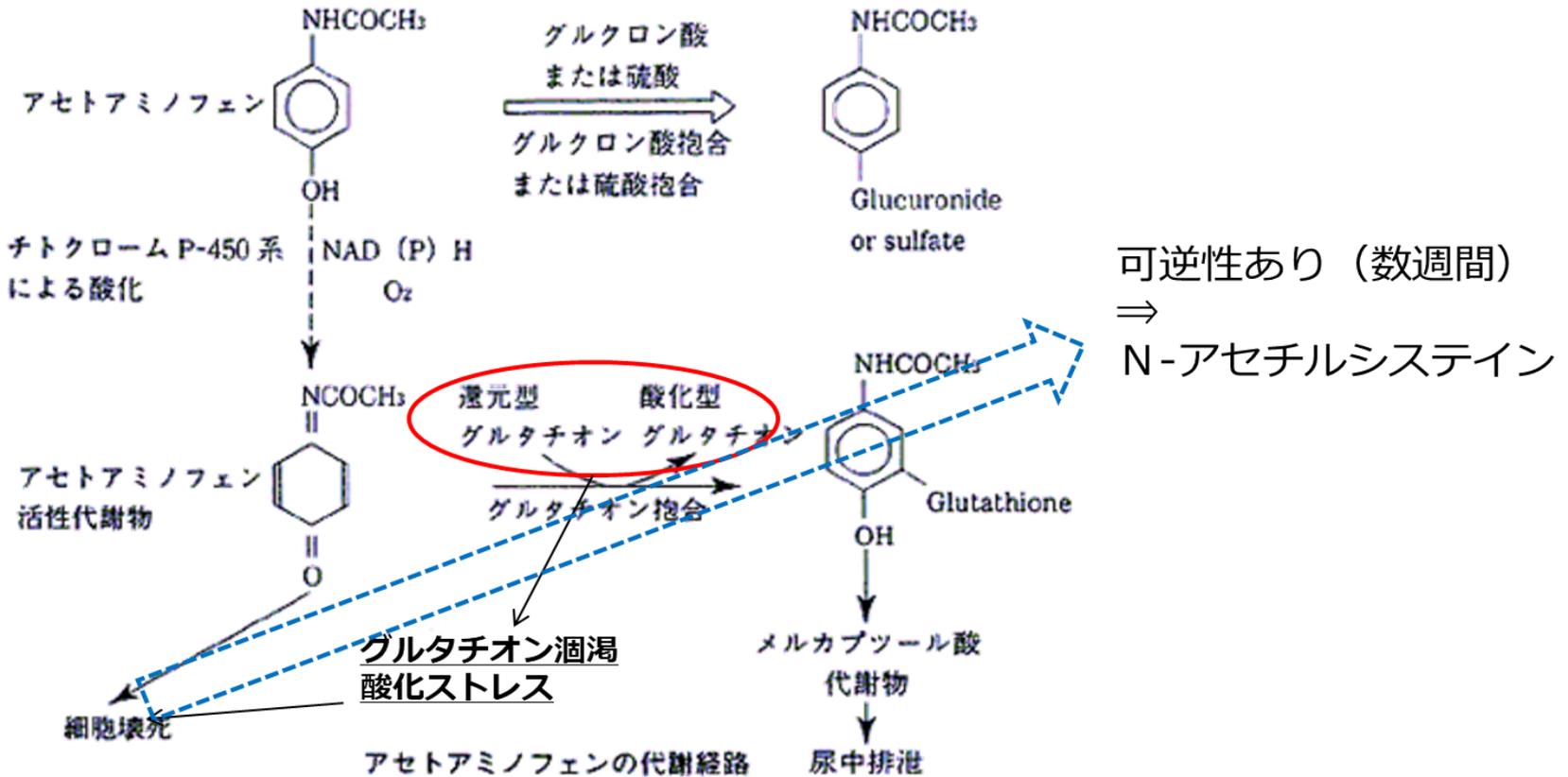
- ✓ 腎障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 腎障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
(透析時の鎮痛薬:簡単に・・・)

② 肝障害と鎮痛薬

- ✓ 肝障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 肝障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
(薬剤相互作用の考慮:簡単に・・・)

肝障害を起こす鎮痛薬

肝細胞を障害する：アセトアミノフェン



単回投与125mg/kg以下では肝障害のリスクは少ない

アルコール多飲歴、栄養障害、肝機能障害の状況を加味

～本日のレジメン (25分間)～

① 腎障害と鎮痛薬

- ✓ 腎障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 腎障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
(透析時の鎮痛薬:簡単に・・・)

② 肝障害と鎮痛薬

- ✓ 肝障害を起こす鎮痛薬
- ✓ 肝障害時に代謝を考慮する鎮痛薬
(薬剤相互作用の考慮:簡単に・・・)

肝障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

肝臓における鎮痛薬の代謝経路

➤ グルクロン酸抱合：

モルヒネ、タペンタドール、ヒドロモルフォン

➤ チトクロムCYP450の代謝

CYP2D6 ： コデイン、トラマドール

CYP2D6, CYP3A4 ： オキシコドン

CYP3A4 ： フェンタニル

CYP3A4, CYP2B6 ： メサドン

肝障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

▶ グルクロン酸抱合：

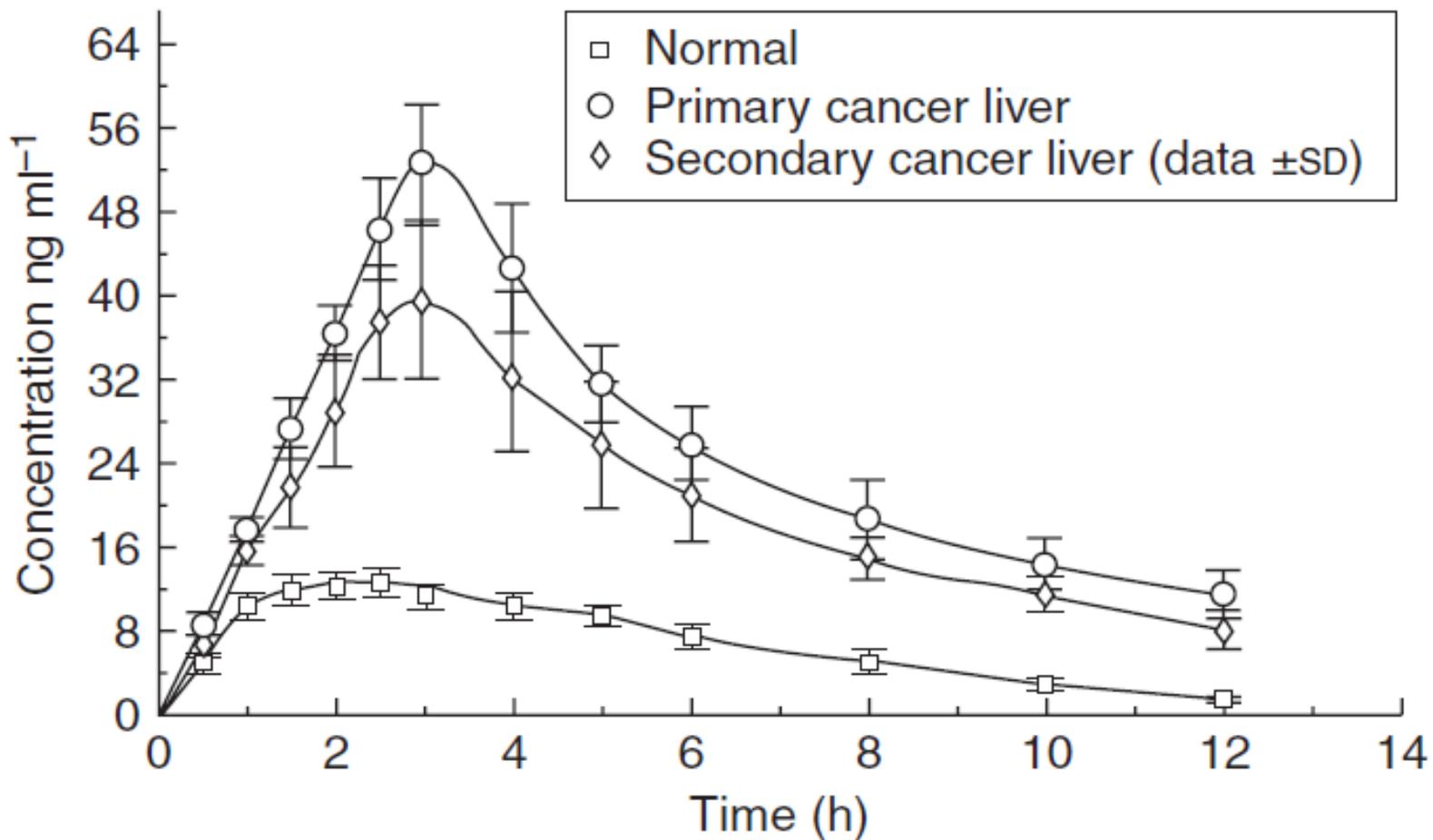
モルヒネ：

軽度～中等度肝障害であれば代謝の影響は少ない

重度肝障害時は血中半減期が延長（約1.5-2倍）

タペンタドール：

中等度肝障害時は血中濃度4倍以上に増加



肝腫瘍がある際のモルヒネ代謝（徐放製剤30mg/回）

○：肝細胞がん＋慢性C型肝炎（n = 8）

T-Bil 0.3 - 1 mg/dl AST 10-40 / μ l ALT 5-25 / μ l

◇：転移性肝がん（肝硬変はない）（n=7）

T-Bil 0.4 - 1 mg/dl AST 6- 14 / μ l ALT 4 - 16 / μ l

肝障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

➤ グルクロン酸抱合：

ヒドロモルフォン：

中等度肝機能障害時、血中半減期が変わらないまま生体内利用率が増加(通常約25%)する。

⇒ AUCが4倍に伸びるため、開始用量は減量する。

重度肝障害時は血中半減期も延長する

Durnin C, et al. Proc West Pharmacol Soc. 2001.

推奨される使用用量

中等度肝機能障害：25-50%減量で使用開始し、
神経毒性や呼吸抑制を観察

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016.

トワイクロス先生の緩和ケア処方薬 第二版. 2017.

付録：オピオイドの代謝における主な薬物相互作用

- ・ グルクロン酸抱合を抑制する薬剤

シメチジン、メトトレキサート、シスプラチン等

⇒オピオイドの作用を増強

- ・ グルクロン酸抱合を促進する薬剤

リファンピシン

⇒オピオイドの作用を減弱

肝障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

➤ チトクロムCYP450の代謝

CYP2D6 : コデイン、トラマドール

CYP2D6, CYP3A4 : オキシコドン

CYP3A4 : フェンタニル

CYP3A4, CYP2B6 : メサドン

肝障害時には代謝能が減少するため、

減量して投与を開始することや投与間隔を延長して

薬物の蓄積を防止する必要がある。

肝障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

- オキシコドン

肝機能障害時：通常の2/3-1/2に減量の検討

AUC：オキシコドン 2倍、Cmax: オキシコドン 1.5倍

T1/2：オキシコドン 2.3時間

- フェンタニル

肝代謝(チトクロムCYP450)されるためAUCが延長する。

ただし分布容積が広いため代謝の速さは肝機能障害による代謝遅延に加え組織からの放出によるところが多い。

よって肝障害が薬物動態にあたえる影響は少ない。

付録：オピオイドの代謝における主な薬物相互作用

- CYP2D6阻害薬

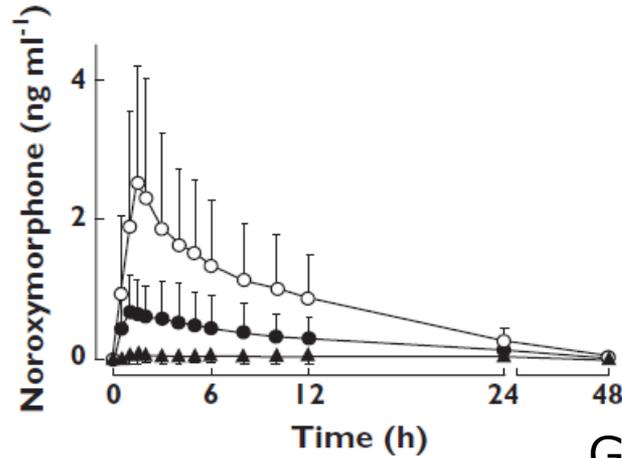
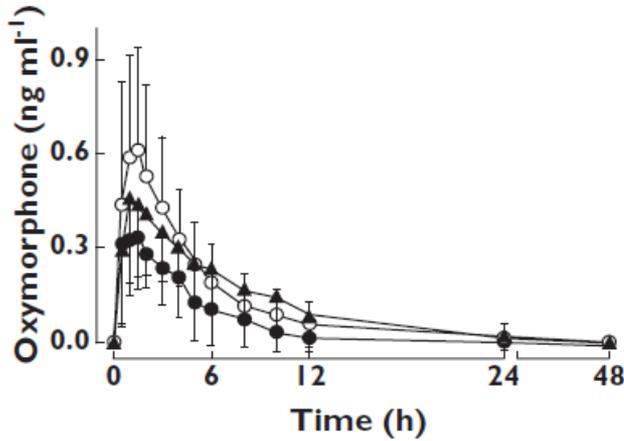
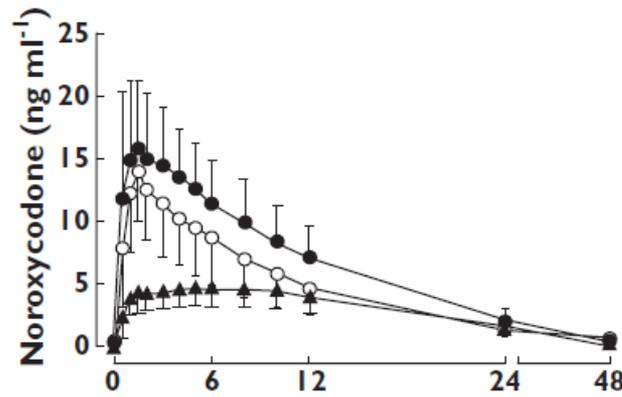
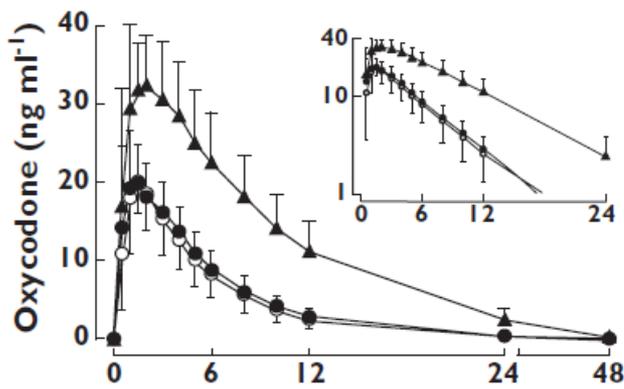
選択的セロトニン再取込阻害薬(パロキセチン、ミルナシブラン等)、
キニジン、リトナビル、テルナフィン、デュロキセチン等
⇒オピオイドの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性

- CYP3A4阻害薬

アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等)、アプレピタント、
リトナビル、アミオダロン、クラリスロマイシン、フルボキサミン、
⇒オピオイドの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性

- CYP3A4誘導薬

リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン
⇒オピオイドの血中濃度が低下し、作用が低下する可能性がある



○
 オキシコドン徐放製剤
 (10 mg/回)
 +
 プラセボ

Grönlund J, et al.
 Br J Clin Pharmacol. 2010.

CYP2D6阻害薬併用：●

オキシコドン徐放製剤 (10 mg/回)+パロキセチン(20mg/回)

CYP2D6阻害薬+CYP3A4阻害薬併用：▲

オキシコドン徐放製剤 (10 mg/回)+パロキセチン(20mg/回)
 +イトラコナゾール (200mg/回)

まとめ

臓器障害時の投薬時には下記を必ず検討する

- ✓ 臓器障害を直接悪化するかどうか
- ✓ 代謝や排泄が影響を受け、
有害事象を生じたり症状が悪化するかどうか

その上で、下記をさらに考慮に入れる

- ✓ 患者、家族の症状緩和治療の希望や目標
- ✓ 予後予測、苦痛の程度
- ✓ 臓器障害や全身状態の可逆性

東北大学病院緩和医療科は

Tertiary palliative careを提供します！

早急な対応、早急な症状コントロール

- ✓ **臓器障害**があるなど症状緩和が困難な症例への対応
- ✓ 集中的な心理社会的ケアの提供
- ✓ 在宅療養支援診療所のバックベッド対応

がん治療中から継続支援

- 症状緩和
- 意思決定支援、ACP
- がん看護外来
- 在宅療養調整など

緩和ケア
外来

緩和ケア
病棟

緩和ケア
チーム

- 難治性の症状の緩和
- 在宅療養への移行支援
- 在宅看取りが難しい方への終末期ケア

一般病棟入院中の患者、
治療科・病棟への支援

- 症状緩和
- 意思決定支援

緩和医療ケア病棟の運営：入院期間・紹介時期について

がん治療中から当科外来に通院していた場合は、
緩和医療科担当医の判断で臨時入棟面談も可能
がん治療中やACP目的の新患は入棟面談日以外でも予約可

ACP:
アドバンスケア
プランニング

緩和外来初診

早期のMSW介入開始(その後も積極的な地域連携)

お看取り

がん治療(薬物療法など)

短期入院

在宅医療介入中

在宅医療/施設入所

他院での医療提供中

緩和病棟療養
(1-2ヶ月)

他院へ再転院

緩和病棟療養

緩和医療科外来初診の
タイミングは様々!!

在宅療養中の当院緩和ケア病棟入院歴が有る患者、
入棟面談済みの患者は、緊急入院対応も行います

緩和ケア病棟入院後は、1～2週間全身状態を観察して療養先を
検討します(約1～2か月で在宅療養復帰、地元の病院に転院)

ご清聴ありがとうございました！



11月25日（土）15時～
緩和医療学分野 入局説明会
を開催します！
興味がある方はぜひご参加下さい！
（もちろん懇親会付き！！）

東北大学病院緩和医療科の仲間になりませんか！？
～入局希望、短期の臨床研修も随時受付中！
3か月以上であれば有給です～

Face Book ページもはじめました！！

東北大 緩和医療科FBページ：「[sendai.tohoku.university.palliativecare/](https://www.facebook.com/sendai.tohoku.university.palliativecare/)」で検索！

東北大学大学院 緩和医療学分野HP：<http://www.kanwa.med.tohoku.ac.jp/index.html>