

(症 例)

## 吃逆に経口オキシコドンとモルヒネが 関与したと考えられる1例

清水 浩幸<sup>1)</sup> 廣岡 賢輔<sup>1)</sup> 米田 栄子<sup>1)</sup> 山代 豊<sup>2)</sup>鳥取赤十字病院 薬剤部<sup>1)</sup>  
外科<sup>2)</sup>

Key words : オキシコドン, 吃逆, トラマドール

### はじめに

緩和治療に用いられるオピオイドによる悪心・嘔吐は、投与開始時あるいは増量時に多くみられる副作用で多数の報告があるが、吃逆についての報告は散見されるのみである。

今回、再発した胃消化管間質腫瘍；Gastrointestinal Stromal Tumor（以下、GIST）患者の疼痛に対してオキシコドンを使用したところ、吃逆の発現で著しくQOLが低下した症例を経験した。その後、オキシコドンを中止しトラマドールヘローテーションを行うことで吃逆の消失と痛みのコントロールが可能となった。2年後に硫酸モルヒネ徐放カプセルヘローテーションしたが痛みのコントロールが不良となり入院となった。服用開始5日目で吃逆が発現したため皮下注射に変更したところ吃逆が消失した。今回、吃逆の原因について考察を加え報告する。

### 方 法

吃逆の評価は有害事象共通用語基準（以下、CTCAE）v4.0日本語訳JCOG版に基づいて行った（表1）。痛みの

評価はカルテ内に記載されたフェイススケール<sup>1)</sup>（以下、FS）6段階評価を引用した。

### 症 例

41歳、男性

主訴：腹痛

既往歴：なし

現病歴：胃原発GISTの診断でX-6年8月に膵頭十二指腸切除および門脈合併切除が施行された。X-4年3月、多発肝転移が明らかとなり、イマチニブ400mg/日を開始した。その後Progressive diseaseとなり、X-3年11月よりスニチニブ50mg/日を4週投薬2週休薬に変更した。時折、逆流性胆管炎、膵炎などを繰り返し、短期入院をしていたが、スニチニブは約3年間継続していた。X年11月スニチニブ休薬中に腹痛が強くなり入院となった。腹痛の原因は肝転移巣の増大によるものと判断され、スニチニブの効果も無効となったため、対症療法および緩和療法が行われることとなった。

### 入院後の経過（図1）

入院初日、疼痛が強いと医師から相談があり、FSが4～5であったためオキシコドン徐放錠の使用を開始した。ベースドーズ（以下、BD）は5mg/回とし、8時、20時の投与を開始したが、FS3と鎮痛効果が弱くレスキュー（以下、RD）が早々に必要となった。2病日目にBDを10mg/日、RDを15mg/日とするもFS4と効果なく3病日目からはNSAIDsの併用を提案しジクロフェナクNa坐薬25mgを併用した。その結果、腹部から腸骨あたりの疼痛が軽減したが、Grade 1の吃逆が出現した。さらに、疼痛が増強したため4病日目からはBDを20mg/日

表1 CTCAE v4.0-JCOGによる吃逆（しゃっくり）の評価

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3
しゃっくり	軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；睡眠に支障がある；身の回りの日常生活動作の制限

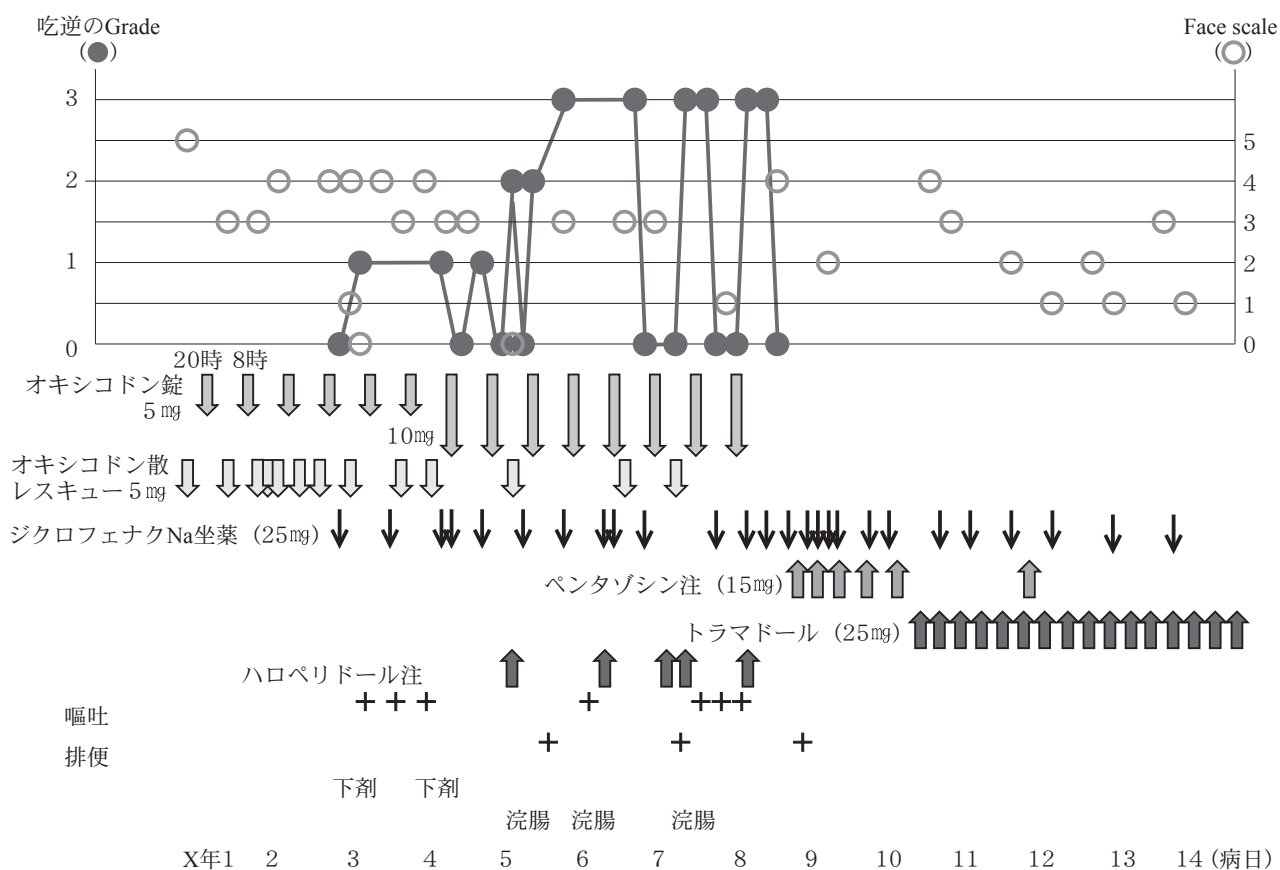


図1 入院後のオキシコドンによる影響

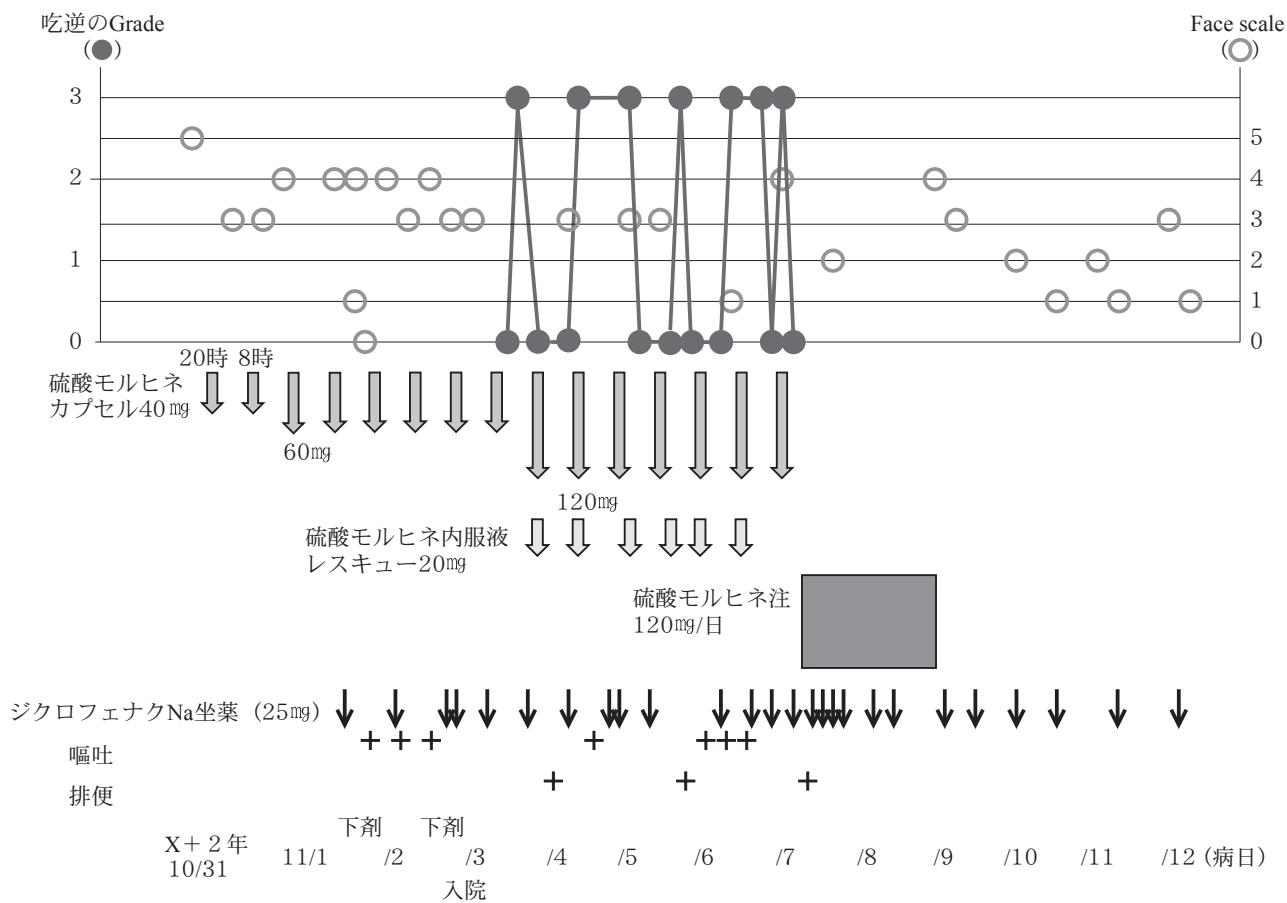


図2 入院後の塩酸モルヒネによる経過

に増量した。その後もGrade 1の吃逆が断続的に出現し、5病日目にはGrade 2と悪化したため、ハロペリドール注2.5mg筋注を行ったが症状は緩和されなかった。6病日目にはFSは3のまま嘔吐も出現し、吃逆はGrade 3と上昇し断続的に続いた。腹部レントゲン写真では、イレウス所見等なく、浣腸にて排便が認められたが、吃逆による苦痛の訴えは強かった。医師と協議し、吃逆の原因をオキシコドンと疑い8病日目に中止したところ、9病日目以降の吃逆は発現しなかった。疼痛に対してはジクロフェナクNa錠・坐薬、弱オピオイドのペンタゾシン注で対応したが、コントロールは不良であった。他のオピオイドへの変更も考えられたが、吃逆の再燃も推測されることから、医師へトラマドールへの変更を提案した。薬剤変更による吃逆の発現はみられず、疼痛のコントロールも良好となり、退院となった。

その後、外来にてトラマドール400mg/日で経過観察されていたが、X+2年10月31日に硫酸モルヒネ徐放カプセル80mg/日に変更され(図2)、内服中に痛みのコントロールが不良となり入院となった。入院2病日目(硫酸モルヒネ内服開始7日目)塩酸モルヒネ240mg/日で吃逆が発現した。その後5病日目の17時20分より塩酸モルヒネ注120mg/日の皮下注射に変更した。翌日、早朝には吃逆が消失した。塩酸モルヒネ増量に伴う吃逆の発現はみられず緩和医療専門病院に転院となり、その後他界された。

## 考 察

オキシコドン徐放錠の添付文書には吃逆について副作用の記載はなく、市販後調査で1例の報告があるのみである。国内での硫酸モルヒネ徐放カプセル、コデイン等での吃逆の報告はなく、フェンタニル製剤での報告を認めるが、その詳細は不明である。

がん治療において疼痛に対する薬物療法は必須であるが、吃逆は患者の体力を消耗するだけでなくQOLを著しく低下させる病態である。吃逆を起こす原因として、横隔膜の刺激、胃の膨満、脳腫瘍・脳梗塞による延髄や中枢刺激、精神的原因等が報告されている<sup>2)</sup>。今回の症例では、最初の吃逆が嘔吐後に発生しており、胃の膨満・横隔膜の刺激が引き金になったとも考えられたが、その後は食事摂取も十分ではなく、浣腸で排便もあり、腹部レントゲンでイレウス症状も認めなかった。吃逆は継続的に発現しており他の要因が関与している可能性が高いものと考えられた。

本症例ではオキシコドンの中止により吃逆は止まり、以後再発は見られなかった。このことから吃逆の原

因として、オキシコドンの可能性が最も高いと考えられた。オキシコドン徐放性経口製剤は約2.5時間で最高血中濃度に達する<sup>3)</sup>。5病日以降オキシコドン服用1~3時間に吃逆が発現しておりオキシコドンの血中濃度の上昇と吃逆の関連が示唆される。また、オキシコドンの代謝関与酵素はCYP2D6、CYP3A4である<sup>4)</sup>。本症例中の使用薬剤のうちCYP3A4で代謝されるものは、ノルバスク<sup>®5)</sup>、スーテント<sup>®6)</sup>があった。前者には、オキシコドンとの相互作用や副作用としての吃逆の報告はみられない。また、後者の消失半減期は49.5時間、活性代謝物のそれは75.3時間<sup>7)</sup>であり、約1か月前から休薬しているため、オキシコドンとの相互作用は考えにくい。また、ナイキサン<sup>®</sup>はCYP2C9で代謝される<sup>8)</sup>ため関連性は低いと考える。その他の薬剤に関しての代謝酵素は不明であり、併用薬剤による相互作用は明らかではない。

以上より本症例の吃逆はオキシコドンが原因と考えられるが、その作用機序等詳細は不明である。オキシコドンはアヘンからコデインとモルヒネを製造する過程で生じるテバインから合成される半合成作用薬である。その薬理作用は主に $\mu$ オピオイド受容体を介して発現する。オキシコドンやモルヒネは $\mu$ オピオイド受容体に結合し、強いオピオイド作動性により鎮痛効果を発揮する。ペンタゾシンの鎮痛作用は、 $\kappa$ オピオイド受容体を介して発現するが、一部 $\mu$ オピオイド受容体も介している<sup>9)</sup>。また、トラマドールの $\mu$ オピオイド受容体への親和性はモルヒネの約1/1,000、活性代謝物は約1/10と低い。その他の作用としてノルアドレナリンの再取り込み阻害、セロトニンの再取り込み阻害作用により鎮痛効果を発揮する<sup>10)</sup>ことからオキシコドンと作用機序が若干異なると考えた。トラマドール変更により吃逆が発現することなく、痛みはコントロール可能となった。

その後X+2年11月の再入院でモルヒネによる吃逆が発現したが、投与ルートを皮下注射に変更することで吃逆が消失したためモルヒネ代謝物の蓄積が吃逆の可能性を示唆していると考えられる。その理由として、経口投与されたモルヒネは主に小腸より吸収され、吸収されたモルヒネは門脈を経て肝臓で代謝される。しかし、皮下投与されたモルヒネは、皮下の毛細血管から吸収され、静脈内へ移行し、静脈内へ移行したモルヒネも肝臓で代謝を受けるが、体内を循環している血液のうち肝臓を通過した分だけが代謝を受けるため、代謝産物の生成は経口摂取に比べて少なくなる。経口と注射の代謝産物の差は、海外においては硬膜外持続注入のモルヒネ代謝物の蓄積が吃逆の可能性を示唆している<sup>11, 12)</sup>という報告がある。

本来であれば、オキシコドン、塩酸モルヒネの血中濃度を測定したいところであるが、臨床病院の診療の限界もあり断念したが、今後、吃逆発生の関連に注意深い観察と検証が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) Collins SL et al : The visual analogue pain intensity scale : what is moderate pain in millimeters?. *Pain* 72 : 95–97, 1997.
- 2) 吉川 清：癌の痛みハンドブック. 医薬ジャーナル, 141–143, 東京, 1992.
- 3) R. F. Reder et al : Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clinical Therapeutics* 18 : 95–105, 1996.
- 4) B. Lalovic et al : Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A4 to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metabolism Disposition* 32 : 447–454, 2004.
- 5) 今浦将治, 大野能之ほか：Ca拮抗薬を使う時に注意すべき薬物・食品相互作用. *CLINICAL CALCIUM* 15 : 1709–1716, 2005.
- 6) N. P. van Erp et al : Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol* 67 : 695–703, 2011.
- 7) M. G. Kassem et al : Sunitinib malate. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology* 37 : 363–388, 2012.
- 8) Z. K. Ali et al : CYP2C9 polymorphisms : Considerations in NSAID therapy. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 12 : 108–114, 2009.
- 9) 融 道男：神経伝達物質受容体. 臨床ハンドブック, 最新医学社, 67, 1995.
- 10) 木村雅文, 小幡英章：トラマドール. 臨床麻酔 35 : 1669–1674, 2011.
- 11) Ruan X, Couch JP, et al : Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 86 : 1019–1022, 2007.
- 12) Vivek Loomba, MD, Mayank Gupta, MD, et al : Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. *Clin J Pain* 28 : 172–174, 2012.