

オピオイド鎮痛薬使用患者における下剤の処方状況に関する調査

山村美保¹, 今理紗子², 長澤宏之³, 五十嵐信智⁴, 杉山 清^{5*}

Prescription pattern of laxatives in patients treated with opioid analgesics

Miho Yamamura¹, Risako Kon², Hiroyuki Nagasawa³,
Nobutomo Ikarashi⁴, and Kiyoshi Sugiyama^{5*}

Constipation commonly occurs as an adverse reaction to opioid analgesics. Medication, mainly the use of osmotic laxatives and stimulant laxatives, are taken for such constipation, but there are many patients in whom constipation still cannot be adequately controlled. In this study, we defined the scientific evidence relevant to the selection and concomitant use of laxatives, and discussed current constipation medication by analyzing prescriptions to patients treated with opioid analgesics. We researched the prescription to and use of opioid analgesics and/or laxatives by inpatients continuously using the said drugs of Secomedic Hospital in 2015 and 2016. Among patients to whom fentanyl transdermal patches, morphine injections, and oxycodone tablets, were prescribed, the percentages of patients prescribed concomitant laxatives were 69%, 64%, and 83%, respectively. Most of these patients were concurrently prescribed both osmotic laxatives and stimulant laxatives. Some patients were even prescribed more drugs including enemas in addition to these two kinds of laxatives at the same time. There were also some patients in whom constipation was controlled with such drugs as lubiprostone and Kampo medicines, but their percentage was low. As a result, we demonstrated that the incidence and severity of constipation in patients prescribed fentanyl transdermal patches and morphine injections were lower than those prescribed oxycodone tablets. However, we also found that the efficacy is possibly insufficient even when used in compliance with the guideline. As for laxatives that have a new mechanism, there are problems such as the drug price and use experience. We considered that, in the future, a new approach for constipation treatment can be suggested by establishing scientific evidence regarding existing drugs with a relatively low price and much experience, e.g. Kampo medicines.

Key words; opioid, constipation, laxative

Received November 24, 2017; Accepted December 15, 2017

¹ Miho Yamamura 星薬科大学 実務教育研究部門, ² Risako Kon 星薬科大学 生命科学先端研究センター

³ Hiroyuki Nagasawa セcomedic病院 薬剤部, ⁴ Nobutomo Ikarashi 星薬科大学 薬動学教室

⁵ Kiyoshi Sugiyama 星薬科大学 食品動態学研究室

*連絡先: 星薬科大学 食品動態学研究室 杉山 清 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41
TEL/FAX 03-5498-5772 E-mail sugiyama@hoshi.ac.jp

1 目的

がんによる痛みの治療は、World Health Organization (WHO) 式3段階除痛ラダーに従い、非ステロイド性抗炎症薬やアセトアミノフェンから開始し、高度の痛みに対してはモルヒネやオキシコドン、フェンタニルなどのオピオイド鎮痛薬が用いられている。オピオイド鎮痛薬は、強力な鎮痛作用を有しているが、便秘や眠気、めまいや悪心・嘔吐などの副作用も多く発現する^{1,2)}。特に便秘は、ほとんどの患者において生じることに加え、オピオイド鎮痛薬使用中は便秘が持続することより、臨床上、その対策を講じることは重要な課題である。

オピオイド鎮痛薬は、腸管に存在するオピオイド μ 受容体に作用し、腸の蠕動運動を抑制することにより便秘を引き起こすとこれまで考えられていた^{3,4)}。一方、ごく最近、Konらは、大腸のアクアポリン3 (AQP3) の発現増加を伴う水の吸収促進もその作用機序の一つであることを明らかにしている⁵⁾。現在、オピオイド鎮痛薬による便秘の対策は、日本緩和医療学会や National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、European Association for Palliative Care (EAPC) のガイドラインにおいて定められている⁶⁻⁸⁾。すなわち、便が硬い場合は浸透圧性下剤を用い、腸の蠕動運動が低下している場合には大腸刺激性下剤を投与し、十分な効果が現れるまで増量することが推奨されている。また、各薬剤で効果が不十分な場合には、両者を併用したり、他のオピオイド鎮痛薬に変更する「オピオイドスイッチング」が検討されている。このように、様々なガイドラインにより、オピオイド鎮痛薬による便秘の対処法が規定されているにもかかわらず、便秘が適

切にコントロールされていない患者も多い⁹⁻¹¹⁾。この理由として、下剤の選択や併用についての科学的根拠が乏しいことなどが挙げられる。便秘は患者の生活の質 (quality of life ; QOL) の低下を招くばかりでなく、オピオイド鎮痛薬の継続投与が困難となる場合もあることから、決して看過できない。そこで我々は、オピオイド鎮痛薬使用患者を主な対象者として、下剤の使用状況について処方箋をもとに調査を行い、現状の便秘対策の問題点について抽出した。

2 方法

(1) 対象施設

本調査では、千葉県船橋市にある病床数 292 床 (ICU ; 7 床、回復期 ; 39 床) を有するセコメディック病院を対象とした。当院は、急性期疾患を対象とした 22 の診療科と、ガンマナイフセンター、血液浄化センターおよびデンタルインプラントセンターの 3 つの診療センターを擁する総合病院である。

(2) 調査方法

2015 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日の 2 年間にセコメディック病院において発行された処方箋のうち、オピオイド鎮痛薬 (モルヒネ製剤、オキシコドン製剤およびフェンタニル製剤) あるいは下剤が処方された入院患者、ならびにこれら薬剤を継続使用している新規入院患者を対象とした。EF ファイルデータから当該患者を抽出し、集計・解析を行った。なお、患者のプライバシー保護に努め、患者個人情報については匿名化して取り扱った。

(3) 倫理規定

本調査は、「人を対象とする医学系研究に関

する倫理指針」を遵守し、星薬科大学倫理委員会（承認番号；29-003）およびセコメディック病院（承認番号；SM2017-261）の承認を得て実施した。

3 結果

(1) 下剤あるいはオピオイド鎮痛薬の処方件数とその内訳

(1-1) 下剤の処方件数

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間において、下剤が処方された患者はのべ1,621名（のべ処方薬剤数（以後、処方件数）；2,934件）であった。下剤の処方割合を調べた結果、浸透圧性下剤である酸化マグネシウム製剤の処方が最も多く、782件（27%）であった。次いで、大腸刺激性下剤であるセンノシド製剤が749件（25%）、ピコスルファートNa製剤が470件（16%）であった。これら3製剤で、下剤全体の68%を占めていた。また、浣腸の処方件数は377件（13%）であった。一方、漢方薬（大建中湯、麻子仁丸、潤腸湯）の処方件数は199件（7%）であった（図1Aおよび表1）。

2016年1月1日から2016年12月31日までの1年間において、下剤が処方された患者はのべ

1,683名（処方件数；2,902件）であった。これら患者の下剤の処方割合は、2015年と同様に、酸化マグネシウム製剤が最も多く、816件（28%）であり、次いでピコスルファートNa製剤が555件（19%）、センノシド製剤が537件（18%）であった。浣腸および漢方薬が処方された割合もそれぞれ334件（12%）および177件（6%）であり、2015年とほぼ同様であった（図1Bおよび表1）。

(1-2) オピオイド鎮痛薬の処方件数

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間において、オピオイド鎮痛薬が処方された患者はのべ121名（処方件数；255件）であった。このうち、フェンタニル貼付剤の処方件数が最も多く、61件（24%）であった。次いで、オキシコドン錠（57件；22%）、モルヒネ注射剤（52件；20%）、オキシコドン散（33件；13%）の処方件数が多かった（表2）。

2016年1月1日から2016年12月31日までの1年間において、オピオイド鎮痛薬が処方された患者はのべ129名（処方件数；274件）であり、2015年と同様に、フェンタニル貼付剤の処方件数（78件；28%）が最も多かった。次いで、モルヒネ注射剤（67件；24%）、オキシコドン錠（49件；18%）、オキシコドン散（42件；15%）の処方件数が多かった（表2）。

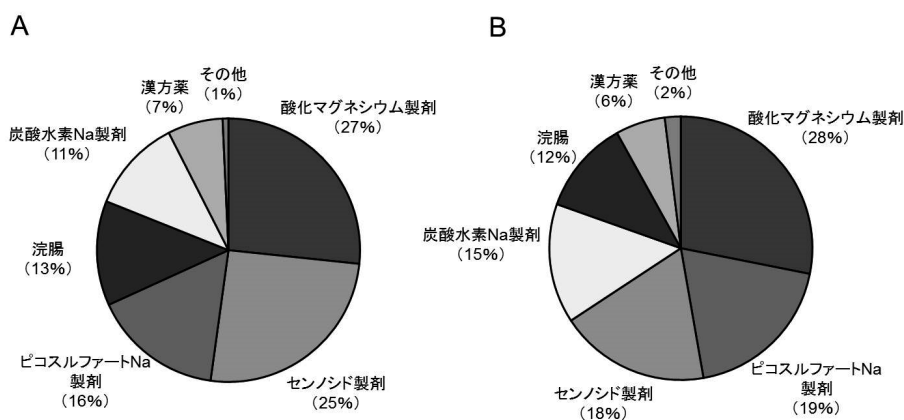


図1 2015年（A）および2016年（B）の下剤処方割合

下剤が処方された患者について、その処方割合を示した（2015年；2,934件、2016年；2,902件）。

表 1 下剤処方件数とその内訳

分類	一般名／剤形	処方件数	
		2015 年	2016 年
酸化マグネシウム製剤	酸化マグネシウム錠	730	756
	酸化マグネシウム原末	52	60
センノシド製剤	センノシド錠	657	447
	センナ顆粒	92	90
ピコスルファート Na 製剤	ピコスルファート Na 内用液	470	555
	浣腸	377	334
炭酸水素 Na 製剤	炭酸水素 Na 坐剤	336	426
	漢方薬	177	161
その他	大建中湯	177	161
	麻子仁丸	17	10
	潤腸湯	5	6
その他	ルビプロストンカプセル	20	56
	ビサコジル坐剤	1	1
合計		2,934	2,902

下剤が処方された患者について、その処方件数と内訳を示した。

表 2 オピオイド鎮痛薬処方件数とその内訳

製剤	一般名／剤形	処方件数	
		2015 年	2016 年
フェンタニル製剤	フェンタニル貼付剤	61	78
	フェンタニル錠	15	20
オキシコドン製剤	オキシコドン錠	57	49
	オキシコドン散	33	42
	オキシコドン注射剤	1	0
モルヒネ製剤	モルヒネ注射剤	52	67
	モルヒネ坐剤	19	9
	モルヒネ内服液	8	4
	モルヒネ錠	7	1
	モルヒネ散	2	4
合計		255	274

オピオイド鎮痛薬が処方された患者について、その処方件数と内訳を示した。

(2) オピオイド鎮痛薬と下剤の併用状況

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間において、オピオイド鎮痛薬が処方された患者121名中90名(74%)に下剤が処方されていた。一方、2016年1月1日から2016年12月31日までの1年間において、オピオイド鎮痛薬が処方された患者129名中86名(67%)に下剤が処方されていた。オピオイド鎮痛薬の種類と下剤との関係を明確にする目的で、処方件数が多かったオピオイド鎮痛薬(フェンタニル貼付剤、オキシコドン錠およびモルヒネ注射剤)について、下剤の処方状況を調べた。

(2-1) フェンタニル貼付剤と下剤の併用状況

フェンタニル貼付剤が処方された患者の下剤の処方状況を図2および図3に示す。

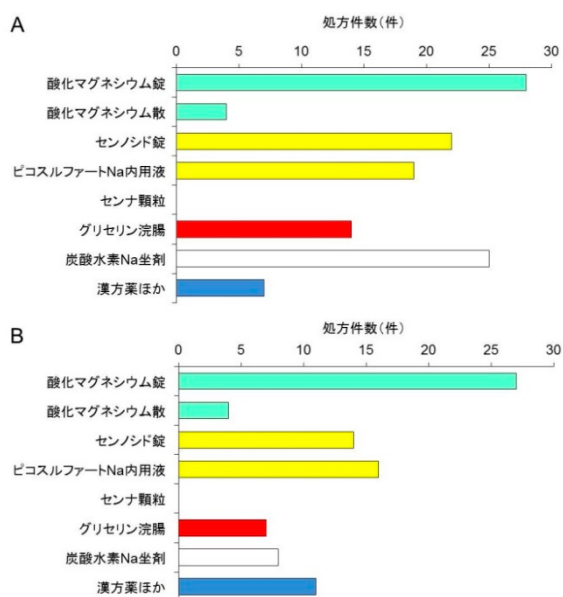


図2 2015年(A)および2016年(B)においてフェンタニル貼付剤が処方された患者の下剤の処方件数とその内訳 (緑; 浸透圧性下剤, 黄; 大腸刺激性下剤, 赤; 浣腸)

フェンタニル貼付剤と下剤が同時に処方された患者 (2015年; 30名, 2016年; 31名) について、下剤の処方件数とその内訳を示した。

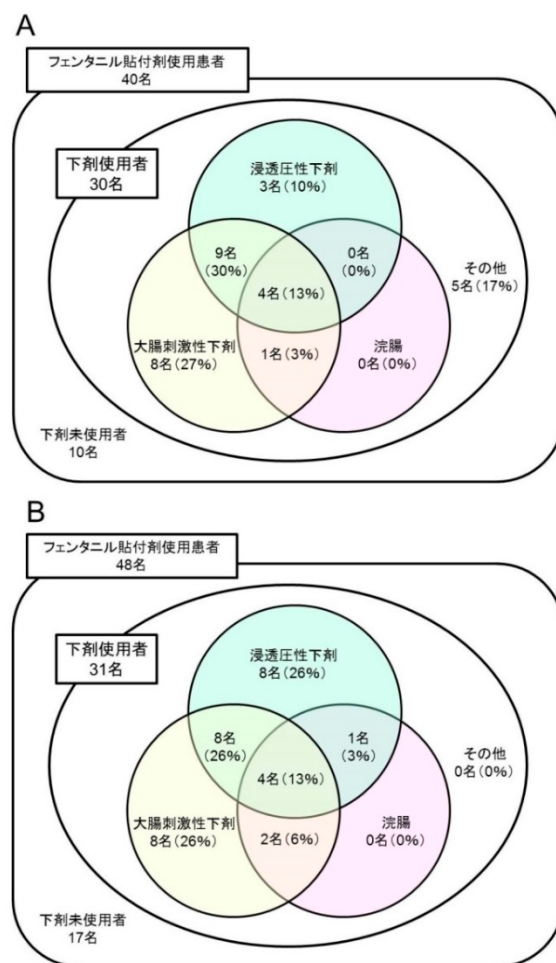


図3 2015年(A)および2016年(B)においてフェンタニル貼付剤が処方された患者の下剤の処方状況

フェンタニル貼付剤が処方された患者 (2015年; 40名, 2016年; 48名) について、下剤の併用状況を示した。

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間において、フェンタニル貼付剤が処方された患者40名中30名(75%)に下剤が処方されていた。下剤の内訳としては、酸化マグネシウム錠が最も多く28件であった。次いで、炭酸水素Na坐剤が25件、センノシド錠が22件、ピコスルファートNa内用液が19件であった。また、グリセリン浣腸の処方件数は14件、漢方薬が7件であった (図2A)。

下剤が処方された30名の患者の下剤の併用

状況について、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤および浣腸の3カテゴリーにわけて解析した。浸透圧性下剤（酸化マグネシウム製剤）が処方された患者は16名（53%）、大腸刺激性下剤（センノシド製剤、ピコスルファートNa製剤）が処方された患者は22名（73%）、浣腸（グリセリン浣腸）が処方された患者は5名（17%）であった。浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤が同時に処方されていた患者は13名（43%）であり、これは浸透圧性下剤単独使用者（3名；10%）および大腸刺激性下剤単独使用者（8名；27%）に比べて多かった。また、両下剤に加え、浣腸も同時に処方されていた患者が4名（13%）いた。一方、炭酸水素Na坐剤や漢方薬のみで便秘に対処していた患者は5名（17%）であった（図3A）。

2016年1月1日から2016年12月31日までの1年間において、フェンタニル貼付剤が処方された患者48名中31名（65%）に下剤が処方されていた。下剤の内訳としては、酸化マグネシウム錠が最も多く27件であった。次いで、ピコスルファートNa内用液が16件、センノシド錠が14件であった。また、グリセリン浣腸の処方件数は7件、漢方薬が7件、ルビプロストンカプセルが4件であった（図2B）。

下剤が処方された31名の患者の下剤の併用状況について、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤および浣腸の3カテゴリーにわけて解析した。浸透圧性下剤が処方された患者は21名（68%）、大腸刺激性下剤が処方された患者は22名（71%）、浣腸が処方された患者は7名（23%）であった。このうち、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤が同時に処方されていた患者は12名（39%）であり、これは浸透圧性下剤単独使用者（8名；26%）および大腸刺激性下剤単独使用者（8名；26%）に比べて多かった。また、両下剤に加え、浣腸も同時に処方されていた患

者が4名（13%）いた。一方、炭酸水素Na坐剤や漢方薬のみで便秘に対処していた患者はいなかった（図3B）。

(2-2) オキシコドン錠と下剤の併用状況

オキシコドン錠が処方された患者の下剤の処方状況を図4および図5に示す。

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間において、オキシコドン錠が処方された患者44名中39名（89%）に下剤が処方されていた。下剤の内訳としては、センノシド錠が最も多く18件であった。次いで、ピコスルファートNa内用液および炭酸水素Na坐剤が14件、酸化マグネシウム錠が13件であった。また、グリセリン浣腸の処方件数は5件、漢方薬が6件であった（図4A）。

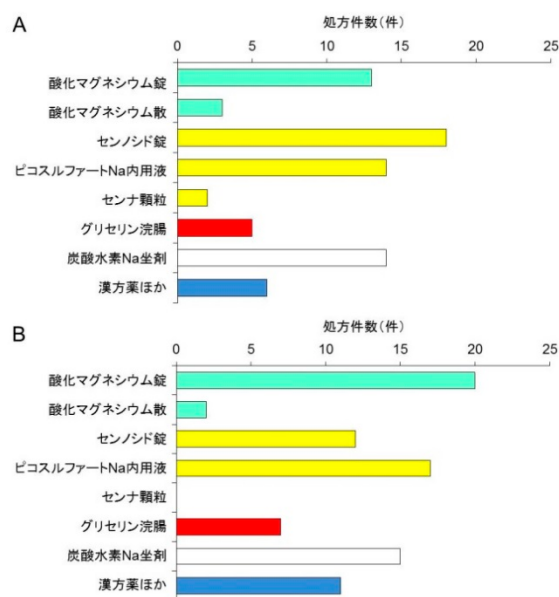


図4 2015年(A)および2016年(B)においてオキシコドン錠が処方された患者の下剤の処方件数とその内訳（緑；浸透圧性下剤，黄；大腸刺激性下剤，赤；浣腸）

オキシコドン錠が処方された患者（2015年；39名，2016年；32名）について、下剤の処方件数とその内訳を示した。

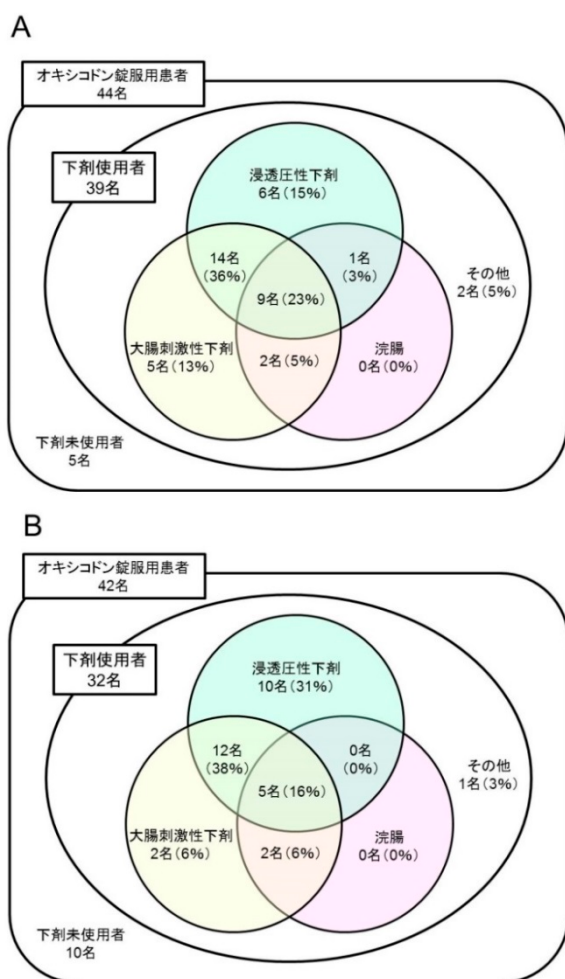


図5 2015年(A)および2016年(B)においてオキシコドン錠が処方された患者の下剤処方状況

オキシコドン錠が処方された患者
(2015年; 44名, 2016年; 42名)
について、下剤の使用状況を示した。

下剤が処方された39名の患者の下剤の併用状況について、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤および浣腸の3カテゴリーにわけて解析した。浸透圧性下剤が処方された患者は30名(77%)、大腸刺激性下剤が処方された患者は30名(77%)、浣腸が処方された患者は12名(31%)であった。このうち、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤が同時に処方されていた患者は23名(59%)であり、これは浸透圧性下剤単独使用

者(6名; 15%)および大腸刺激性下剤単独使用者(5名; 13%)に比べて多かった。また、両下剤に加え、浣腸も同時に処方されていた患者が9名(23%)いた。一方、炭酸水素Na坐剤のみで便秘に対処していた患者は2名(5%)であった(図5A)。

2016年1月1日から2016年12月31日までの1年間において、オキシコドン錠が処方された患者42名中32名(76%)に下剤が処方されていた。下剤の内訳としては、酸化マグネシウム錠が最も多く20件であった。次いで、ピコスルファートNa内用液が17件、炭酸水素Na坐剤が15件、センノシド錠が12件であった。また、グリセリン浣腸の処方件数は7件、漢方薬が9件、ルビプロストンカプセルが2件であった(図4B)。

下剤が処方された32名の患者の下剤の併用状況について、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤および浣腸の3カテゴリーにわけて解析した。浸透圧性下剤が処方された患者は27名(84%)、大腸刺激性下剤が処方された患者は21名(66%)、浣腸が処方された患者は7名(22%)であった。このうち、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤が同時に処方されていた患者は17名(53%)であり、これは浸透圧性下剤単独使用者(10名; 31%)および大腸刺激性下剤単独使用者(2名; 6%)に比べて多かった。また、両下剤に加え、浣腸も同時に処方されていた患者が5名(16%)いた。一方、炭酸水素Na坐剤のみで便秘に対処していた患者は1名(3%)であった(図5B)。

(2-3) モルヒネ注射剤と下剤の併用状況

モルヒネ注射剤が処方された患者の下剤の処方状況を図6および図7に示す。

2015年1月1日から2015年12月31日までの1年間に於いて、モルヒネ注射剤が処方された患者45名中31名(69%)に下剤が処方されていた。下剤の内訳としては、センノシド錠が最も多く17件であった。次いで、炭酸水素Na坐剤が15件、ピコスルファートNa内用液が11件、酸化マグネシウム錠が9件であった。また、グリセリン浣腸の処方件数は5件、漢方薬が5件、ルビプロストンカプセルが1件であった(図6A)。

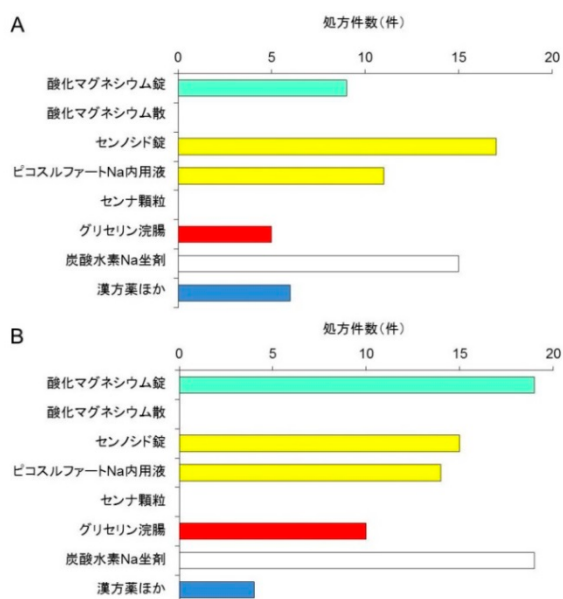


図6 2015年(A)および2016年(B)においてモルヒネ注射剤が処方された患者の下剤の処方件数とその内訳 (緑; 浸透圧性下剤, 黄; 大腸刺激性下剤, 赤; 浣腸)

モルヒネ注射剤が処方された患者 (2015年; 31名, 2016年; 38名) について, 下剤の処方件数とその内訳を示した。

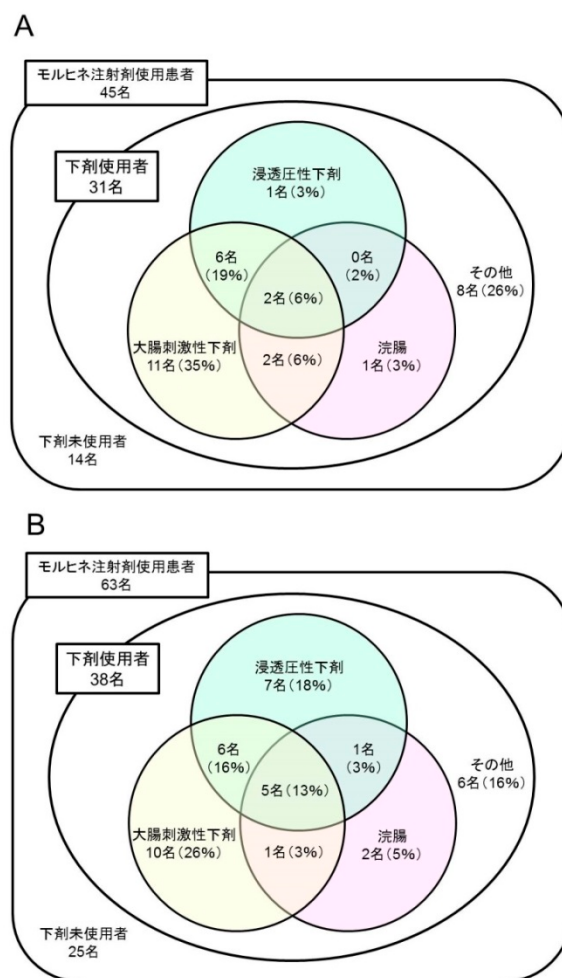


図7 2015年(A)および2016年(B)においてモルヒネ注射剤が処方された患者の下剤の処方状況

モルヒネ注射剤が処方された患者 (2015年; 31名, 2016年; 38名) について, 下剤の併用状況を示した。

下剤が処方された31名の患者の下剤の併用状況について, 浸透圧性下剤, 大腸刺激性下剤および浣腸の3カテゴリーにわけて解析した。浸透圧性下剤が処方された患者は9名(29%), 大腸刺激性下剤が処方された患者は21名(68%), 浣腸が処方された患者は5名(16%)であった。このうち, 浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤が同時に処方されていた患者は8名(26%)であり, これは浸透圧性下剤単独使用

者（1名；3%）に比べて多かった。また、両下剤に加え、浣腸も同時に処方されていた患者が2名（6%）いた。一方、炭酸水素 Na 坐剤やルビプロストンカプセルのみで便秘に対処していた患者は8名（26%）であった（図 7A）。

2016 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までの1年間において、モルヒネ注射剤が処方された患者 63 名中 38 名（60%）に下剤が処方されていた。下剤の内訳としては、酸化マグネシウム錠および炭酸水素 Na 坐剤が 19 件で最も多かった。次いで、センノシド錠が 15 件、ピコスルファート Na 内用液が 14 件であった。また、グリセリン浣腸の処方件数は 10 件、漢方薬が 3 件、ルビプロストンカプセルが 1 件であった（図 6B）。

下剤が処方された 38 名の患者の下剤の併用状況について、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤および浣腸の 3 カテゴリーにおいて解析した。浸透圧性下剤が処方された患者は 19 名（50%）、大腸刺激性下剤が処方された患者は 22 名（58%）、浣腸が処方された患者は 9 名（24%）であった。このうち、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤が同時に処方されていた患者は 11 名（29%）であり、これは浸透圧性下剤単独使用者（7 名；18%）および大腸刺激性下剤単独使用者（10 名；26%）に比べて多かった。また、両下剤に加え、浣腸も同時に処方されていた患者が 5 名（13%）いた。一方、炭酸水素 Na 坐剤や漢方薬、ルビプロストンカプセルのみで便秘に対処していた患者は 6 名（16%）であった（図 7B）。

4 考 察

オピオイド鎮痛薬には、副作用として便秘が高頻度に生じる。これまで、オピオイド鎮痛薬による便秘については、オピオイドの種類

の違いによる発現頻度や特徴、重篤化のリスク因子などに関する臨床報告が多数なされている¹²⁻¹⁷⁾。しかしながら、オピオイド誘発性便秘に対する下剤の使用状況に関する調査研究はほとんどない。本研究は、オピオイド誘発性便秘について、下剤の使用状況という観点から評価することにより、下剤の選択や併用に関する実態を把握するとともに、現状の便秘対策の問題点について抽出することを目的とした。

まず、オピオイド鎮痛薬の処方状況について調べた。その結果、フェンタニル貼付剤、オキシコドン錠およびモルヒネ注射剤の処方件数が多いことがわかった（表 2）。また、本調査では 2015 年と 2016 年とにわけて解析したが、各薬剤の処方割合はほぼ同様であった。調査対象としたセコメディック病院は DPC 制度導入の医療機関であること、ならびに病院の採用品目からの処方となることから、本調査研究における結果は、すべての医療機関での結果とは必ずしも一致しないものと考えられる。一方、最近、臨床現場では、副作用の発現率や製剤的特性を考慮し、フェンタニル製剤の処方件数が増加しており^{14, 15, 18, 19)}、これは本調査結果と同様であった。したがって、本施設におけるオピオイド鎮痛薬の処方状況は、DPC 制度による影響はほとんど認められず、標準的なものであると推察された。

次に、処方件数が多かったフェンタニル貼付剤、オキシコドン錠およびモルヒネ注射剤に焦点を当て、下剤の処方状況を調べた。その結果、モルヒネ注射剤あるいはフェンタニル貼付剤の使用患者は、オキシコドン錠の使用患者に比べて、下剤の処方割合が低かった（図 3、図 5 および図 7）。加えて、モルヒネ注射剤あるいはフェンタニル貼付剤の使用患者では、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤を 2 剤、あるい

はこれらに加えて浣腸も同時に処方されていた患者が少なかった。以上の結果より、モルヒネ注射剤およびフェンタニル貼付剤はオキシコドン錠に比べて、便秘の発症率が低いこと、ならびに誘発される便秘の程度が軽度であることが推察された。モルヒネはほとんどの患者で便秘を引き起こすことが知られているが、特に、経口剤でその症状が重篤であることが報告されている⁷⁾。本調査で対象としたモルヒネ製剤は注射剤であり、オピオイドが消化管を経由しないため、便秘の発症率が低かったものと考えられた。一方、フェンタニルは、オキシコドンやモルヒネと比べて便秘の発症に関わる消化管のオピオイド $\mu 2$ 受容体に対する親和性が低いことが知られている²⁰⁾。加えて、フェンタニル貼付剤はオピオイドが消化管を経由しないことから、便秘の発症率が低かったものと考えられた。したがって、オキシコドンやモルヒネの経口製剤によって便秘が難治化した場合には、モルヒネ注射剤やフェンタニル貼付剤へのオピオイドスイッチングが有効な対策の一つであることが確認できた^{7, 17)}。

本調査では、新薬の販売・採用状況などを考慮し、2015 年と 2016 年とにわけて解析を行ったが、両年ともオピオイド誘発性便秘に対して、酸化マグネシウム製剤、センノシド製剤、炭酸水素 Na 製剤およびピコスルファート Na 製剤が万遍なく処方されていた。この結果は、ガイドラインに沿った下剤の処方状況ではあったが、その一方で、現状では、オピオイド鎮痛薬の種類によって下剤の使い分けが行われていないことを示すものでもあった。また、これら下剤を 2 剤以上併用している患者が多いこと、ならびに便秘の誘発割合が少なかったモルヒネ注射剤やフェンタニル貼付剤使用患者においても、浣腸が処方されるケースがあ

ることが確認できた（図 3、図 5 および図 7）。以上の結果は、オピオイドスイッチングを行っても、現在の下剤の使用方法ではオピオイド誘発性便秘が十分にコントロールできない可能性を示唆するものであった。近年、リナクロチド²¹⁾ やルビプロストン^{22, 23)} など新しい作用機序を有した下剤が開発・販売された。また、最近、ナルデメジンがオピオイド誘発性の便秘症治療薬として承認された²⁴⁾。さらに、ミソプロストールがオピオイド鎮痛薬による便秘に対して一定の効果をあげていることも報告されている²⁵⁾。これらの薬物は薬価が高いなどの問題点もあるが、現行の下剤とうまく組み合わせて使用することにより、費用の高騰を抑えられる可能性がある。今後、現行の下剤に加えて、新薬や既存薬を有効活用することにより、オピオイド誘発性便秘に対する下剤の選択肢を拡大していく必要があるものと考ええる。

一方、本調査研究において、一部の患者には漢方薬が処方されていた。事実、オピオイド鎮痛薬による便秘に対して、漢方薬が奏功した例が報告されている²⁶⁻²⁸⁾。漢方薬が比較的安価であること、大腸刺激性下剤であるセンノシド類に比べて長期連用例が多いこと、および腹痛などの副作用がみられないことを考えると、便秘に対する対策として、今までより積極的な使用を推奨するべきかもしれない。特に、大黃甘草湯などの大黃を含む漢方薬は、センノシド類を含む下剤であるにもかかわらず、センノシド製剤とは異なり、長期連用例が多く、しかも腹痛などの副作用も軽度であることが知られている。また最近、当教室において、大黃甘草湯が大腸における AQP3 の発現低下を介して瀉下作用を発現するという新しいメカニズムを有する下剤でもあること²⁹⁾、加えて、モルヒネ誘発性便秘が大腸 AQP3 の発現増

加によって発症することが明らかにされたこと⁵⁾により、オピオイド誘発性便秘に対する有用性は高いものと考えられた。

最後に、本調査において、下剤の処方状況はオピオイド鎮痛薬の有無によりほとんど差はなかった。すなわち、オピオイド鎮痛薬が処方された患者では、センノシド製剤やピコスルファート Na 製剤などの大腸刺激性下剤が処方された患者が多く、次いで浸透圧性下剤であったが、これはオピオイド鎮痛薬が処方されていない患者と同様であった（図 1, 図 2, 図 4 および図 6）。このことより、慢性便秘とオピオイド鎮痛薬による便秘とでは、対策が同じであることが示された。今後、オピオイド誘発性便秘を含む各種便秘の発症要因を明確にし、発症要因に基づいた適正な治療法が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Meeting. e593-599 (2015).
- 2) Vanegas G, Ripamonti C, Sbanotto A, De Conno F. Side effects of morphine administration in cancer patients. Cancer nursing. 21, 289-297 (1998).
- 3) Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frokjaer JB, Andresen T, Drewes AM. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. Drugs. 72, 1847-1865 (2012).
- 4) Kaufman PN, Krevsky B, Malmud LS, Maurer AH, Somers MB, Siegel JA, Fisher RS. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. Gastroenterology. 94, 1351-1356 (1988).
- 5) Kon R, Ikarashi N, Hayakawa A, Haga Y, Fueki A, Kusunoki Y, Tajima M, Ochiai W, Machida Y, Sugiyama K. Morphine-Induced Constipation Develops With Increased Aquaporin-3 Expression in the Colon via Increased Serotonin Secretion. Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology. 145, 337-347 (2015).
- 6) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Palliative Care, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- 7) 日本緩和医療学会；緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン, <https://www.jsmp.ne.jp/guidelines/pain/2014/index.php>.
- 8) Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershow JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JRG, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C, Zucco F, Zuurmond WWA. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. Palliative Medicine. 22, 769-807 (2008).
- 9) Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. Clinical pharmacology and therapeutics. 74, 102-112 (2003).
- 10) Mercadante S. Management of cancer pain. Internal and emergency medicine. 5 Suppl 1, S31-35 (2010).
- 11) 小川泰葉, 栗原竜也, 向後麻里, 樋口比登実, 齊藤まみ, 大村恵, 臼田昌弘, 清水俊一, 米山啓一朗, 村山純一郎, 木内祐二. がん性疼痛に対するオピオイド使用に伴

- う重篤な便秘の発症に寄与する要因の検討. 昭和大学薬学雑誌. 4, 47-53 (2013).
- 12) Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. Journal of pain and symptom management. 13, 254-261 (1997).
- 13) Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain. 73, 37-45 (1997).
- 14) 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷肇. わが国の医薬品副作用データベースに基づく強オピオイドによる副作用の特徴解析－モルヒネ・フェンタニル・オキシコドンによる副作用の発現傾向と特徴－. Palliative Care Research. 10, 113-119 (2015).
- 15) 清水公一, 今井健一郎, 吉利賢治, 福田晃, 高崎健, 山本雅一. 経口モルヒネ製剤, 経口オキシコドン製剤, フェンタニル貼付薬の3剤における鎮痛効果および副作用の比較. Progress in Medicine. 28, 2267-2272 (2008).
- 16) 石原正志, 池末裕明, 千堂年昭, 荒木博陽, 伊藤善規. オピオイド鎮痛薬による消化器系副作用対策に関する多施設共同研究 (J-RIGID study) のサブ解析－各県における緩下剤処方状況と評価－. 日本病院薬剤師会雑誌. 50, 1117-1121 (2014).
- 17) 鈴木直, 吉田彩子, 中川侑子, 波多野美穂, 横道憲幸, 細沼信示, 吉岡範人, 大原樹, 戸澤晃子, 木口一成. 婦人科がん領域における生活の質向上を目的としたオピオイドスイッチングに関する研究. Palliative Care Research. 7, 363-367 (2012).
- 18) 蒲澤一行, 菊池光太. 盛岡赤十字病院におけるオピオイドの使用動向. 盛岡赤十字病院紀要. 25, 11-16 (2016).
- 19) 張替ひとみ, 吉田久博, 片山ひろみ, 住吉美沙江. 地域医療におけるがん疼痛管理に関する実態調査と問題点の検討. 医療薬学. 34, 156-164 (2008).
- 20) Chen JC, Smith ER, Cahill M, Cohen R, Fishman JB. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. Life sciences. 52, 389-396 (1993).
- 21) Sera L, McPherson ML. Management of Opioid-Induced Constipation in Hospice Patients. The American journal of hospice & palliative care. 1049909117705379 (2017).
- 22) Fei G, Raehal K, Liu S, Qu MH, Sun X, Wang GD, Wang XY, Xia Y, Schmid CL, Bohn LM, Wood JD. Lubiprostone reverses the inhibitory action of morphine on intestinal secretion in guinea pig and mouse. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 334, 333-340 (2010).
- 23) 山崎圭一, 江藤美和子, 渡邊裕之, 阿部元. ルビプロストンが有効であったオピオイド使用慢性便秘患者における 10 症例について. 日本癌治療学会誌. 49, 1518 (2014).
- 24) スインプロイク錠 0.2mg 添付文書, 塩野義製薬株式会社, 2017 年 5 月改訂.
- 25) 吉岡大樹, 河野祐輔, 福田富滋余, 碓秀樹, 國崎忠臣. ミソプロストール投与により良好な排便が得られたモルヒネによる高度便秘の 1 例. Palliative Care Research. 3, 301-304 (2008).
- 26) Harada Y, Saegusa Y, Iizuka S, Maemura K, Fujitsuka N, Hattori T. A cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel activator, Junchoto, improves opioid induced constipation in rats. Gastroenterology. 148, S190-S191 (2015).
- 27) 佐藤雄己, 武山正治. がん性疼痛治療にお

- けるモルヒネ誘発性便秘に対する大建中湯の改善効果. 漢方医学. 34, 348-350 (2010).
- 28) 柴原弘明, 西村大作. オピオイド使用中のがん患者における緩下薬不応性便秘に対する桃核承気湯の効果. 漢方医学. 37, 211-213 (2013).
- 29) Kon R, Ikarashi N, Nagoya C, Takayama T, Kusunoki Y, Ishii M, Ueda H, Ochiai W, Machida Y, Sugita K, Sugiyama K. Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract. Journal of ethnopharmacology. 152, 190-200 (2014).