

肝硬変患者への鎮痛薬は何か良いか

肝硬変患者さん、特に非代償性肝硬変患者さんの場合は肝臓機能が極端に落ちていると考えてよいでしょう。たとえば薬物代謝酵素なども健常人より少ないでしょうから肝クリアランスもかなり落ちていると考えられますし、アルブミン合成能も落ちて蛋白結合力の強い薬は遊離型となって直ぐにいろいろな組織に取り込まれてしまう可能性があります。

そのような肝硬変患者さんに整形領域の疼痛が生じた場合に選択すべき鎮痛薬は何かよいのでしょうか？という質問をある薬局の薬剤師さんから受けました。彼女なりに文献を見つけて結論は出ているのですが、より良い薬はないものか？という難しい質問でした。

1) 添付文書からみた重篤な肝障害と鎮痛剤の関係

鎮痛薬をアセトアミノフェン、NSAIDs、オピオイド類の3分類に分けると次のようになります。

- ①アセトアミノフェン: **禁忌**
- ②NSAIDs: **禁忌** (ジクロフェナック、ロキソプロフェン、インドメタシン、イブプロフェン、メロキシカム、セロキシブの添付文書)
- ③オピオイド類(禁忌と慎重投与に分かれました)
禁忌: モルヒネ、トラムセット(トラマドールとアセトアミノフェンの配合剤)
慎重投与: オキシドロン、フェンタニル、トラマドール

【添付文書からの結論】

- ・肝硬変患者さんへの鎮痛薬の利用は意外と限定されていることが分かります。整形領域で「慢性疼痛」に利用するのであれば、**フェンタニル(フェントス、デュロテップ®)**と**トラマドール(トラマール、ワントラム®)**になり、その他の鎮痛薬は禁忌で利用できないという話になります。
- ・特に**アセトアミノフェン**は**中毒性薬物肝障害**で有名な薬なので、肝障害患者さんに対して鎮痛目的で利用するには敬遠される医療関係者も多いという報告があります。
- ・一方で**アセトアミノフェン**が**最も安全**であるという報告があります。次にこれを紹介しましょう。

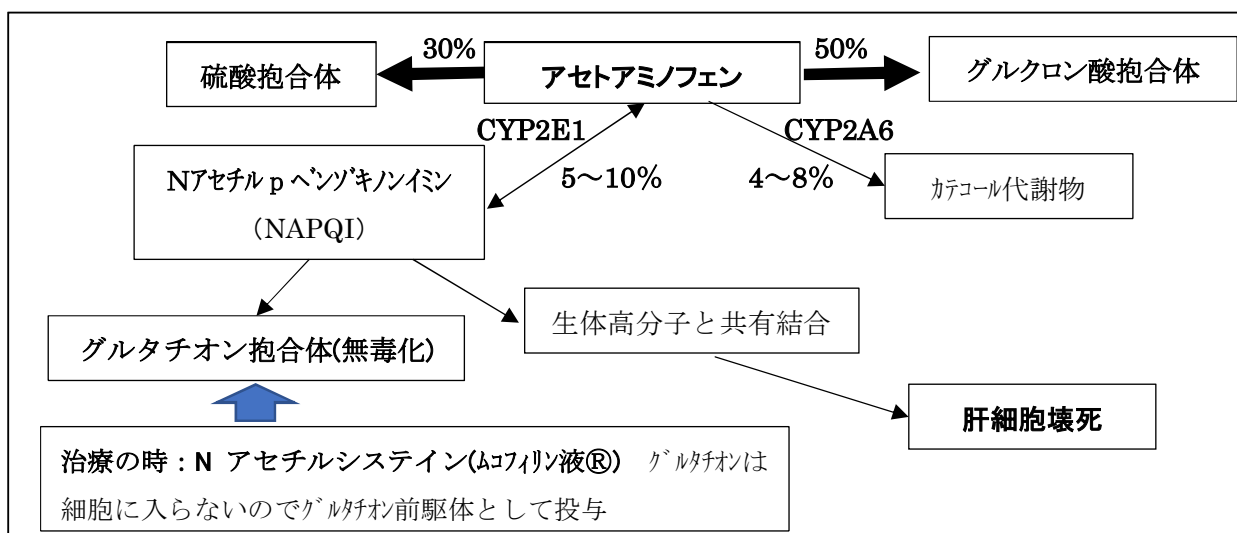
2) 「肝硬変患者における鎮痛剤の投与: 文献とエビデンスに基づく推奨」から

(Hepat Mon.2014Oct11;14(10):e23539 Author ; Imani F, Motavaf M, Alavian SM)

この報告は2004年から2014年までの間で肝硬変患者に対する鎮痛薬に関する報告の内容をまとめたものになります。これによると以下のような結論が導かれています。

- ①アセトアミノフェン
 - ・最も安全に利用できる鎮痛剤の一つと考えられる。
 - ・実際には**過剰投与**による**肝毒性**の事例があるために肝硬変患者への利用が回避される例が多くなっている。しかし、これは下記の機序を理解していない上の**誤解である**と結論づけています。

【アセトアミノフェンの肝毒性機序(PMDA 重篤副作用疾患別取り扱いマニュアルより)】



- ・アセトアミノフェンのほとんど(80%)がグルクロン酸抱合と硫酸抱合で非活性となる。10%未満の割合でCYP2E1が関与して生体高分子と共有結合できて肝細胞壊死の原因となるNAPQIができるが、直ぐにグルタチオン抱合されて無毒化される。

▣用量依存性に NAPQI が溜まりやすくなって大量投与時には劇症肝炎を起こしうる。

▣慢性飲酒者は CYP2E1 が誘導され、かつグルタチオン濃度低下もあり肝障害を起こしやすい。

- ・肝硬変患者では CYP2E1 量が健常者より、むしろ少なく、グルタチオンも相当量存在しているので低用量(2~3 g/日)を利用している限り NAPQI が必要以上にたまることはなく安全である。

②NSAIDs

- ・主にCYP酵素により代謝され、また血中では高度にアルブミンと結合している。肝硬変患者ではCYPの活性が落ちており、かつアルブミン合成も落ちているため、NSAIDsの血中濃度が上昇するリスクが高まる。血管拡張性プロスタグランジン合成を抑制するため腎機能の低下や血小板凝集性トロンボキサンA2の合成も抑制され出血傾向を示し全般的に危険度が増す。
- ・炎症時に誘導されるCOX₂を選択的に阻害するNSAIDs(セレコキシブ等)は有用ととらえがちであるが、腎臓ではCOX₂が恒常的に発現しているとされており、このタイプのNSAIDsも腎機能に悪影響を与えることが示唆されている。それでもNSAIDsを選択するならCOX₂阻害薬となるが添付文書上は禁忌である。

③オピオイド

- ・ほとんどのオピオイドが肝臓で代謝される。そのため肝硬変時には血中濃度が上昇する危険性が高まる。またオピオイドは一般的に肝性脳症の症状を誘発するとされるため、門脈圧亢進症状や脳症が見られる肝硬変患者ではオピオイドは避けるべきとされる。
- ・フェンタニルは蛋白質結合率が高く、肝硬変患者に投与する際には減量が必要であるが、毒性のある代謝物は生じず、忍容性も高いため、状況によっては利用価値があるかもしれない。

3) おおまかに私が感じた結論

- ・軽度~中等度の疼痛: アセトアミノフェンを屯用として利用。肝機能がさらに悪化しないかチェック。もしくは血中への移行の少ないNSAIDs貼り薬で対応
- ・重度の疼痛: フェントステープなどフェンタニル製剤を減量して投与。肝性脳症の出現に注意する。

(終わり)