

## 呼吸困難事例へのモルヒネ投与について

ある薬局で癌性疼痛の治療の学習会をしていた時に、別件の話として、癌ではない患者さんにモルヒネの少量が呼吸困難用に処方されたという話が出ました。

今回は、この周辺のお話です。

癌患者さんでは、癌の進行に伴い呼吸困難を合併する例が多くなって来るそうです。特に肺癌では、その頻度が高くなると言われていています。

その際の呼吸困難の原因は、頻回な呼吸運動による過度の呼吸によるものであり、癌性疼痛に使用されているモルヒネによる副作用としての呼吸抑制ではないとされています。

一般には高用量のモルヒネが呼吸中枢を抑制するとされ、少量では呼吸中枢は見られないとされています。むしろ少量のモルヒネは頻回な呼吸運動による呼吸困難を改善するとされています。

癌性疼痛患者さんの場合は、除痛目的でモルヒネが使用されているのが通常ですから、すでに呼吸困難への対応策は取っていると考えるとよさそうですが、そのような患者さんでもモルヒネ量を 50% 増量すると呼吸困難が改善するという報告があります。

しかし、死亡直前の高度な呼吸困難例では無効なことが多く、良好な症状緩和を得るには呼吸困難が軽度な時期から開始すべきとされています。

呼吸困難を抑制する際のモルヒネの作用機序としては下記のような点が上げられています<sup>(1)</sup>。

- ①呼吸困難感の感受性を中枢で低下させる。
- ②呼吸数を減らし、換気運動による酸素消費量を減らす。
- ③気道のオピオイド受容体を介して、気道分泌や咳嗽の誘発を抑制する(※)。

(※) 但し、モルヒネの気道粘液分泌抑制作用により気管支喘息患者には禁忌。

さらに鎮咳作用も有しているので、咳嗽を伴う呼吸困難例に有効であり、この作用も頻回呼吸が見られる場合に有効であるとされています。

以上のような背景もあり、非癌性の頻回呼吸による呼吸困難例に対してもモルヒネは使用されているようです。

### 【経口投与の例】

- I. モルヒネ 5 mg を 4 時間ごとに投与開始。副作用を観察しながら、効果ない場合には 2 日目にモルヒネを 10 mg に増量して 4 時間ごとに投与。その後も呼吸困難が継続（1 分間に 24 回以上の呼吸）するならば、モルヒネを 15～20 mg に増量して 4 時間ごとに投与する。
- II. モルヒネ 1 回 3～5 mg を 1 日 4～5 回から開始する方法も紹介されています。  
以上は癌性疼痛に伴う呼吸困難事例での投与例ですが、疼痛治療で用いる量よりも少ない量での投与が基本となっています。
- III. 今回の非癌性の呼吸困難事例では、モルヒネの頓服的な使用のようでした。

(1)オピオイドによるがん疼痛緩和：国立がんセンター中央病院薬剤部編集、2006 年(エンゼビアジャパン)

**スタチン系薬剤は中止後も作用が継続する理由について**

ここではニュース94号での記事の補足説明を箇条書き形式で紹介します。

**【LDLコレステロールの代謝】**

- ①肝臓はVLDL(TG; 80%,CE; 10%,残りはリン脂質と蛋白質)を合成して血液中に放出する
- ②VLDLは肝臓以外の組織でLPLにより酵素的にIDL(TG;30%,CE;40%,同上)へ変化する
- ③IDLは肝臓細胞の血管内皮細胞の酵素HTGLによってLDL(TG;10%,CE;50%,同上)に変化する
- ④LDLはLDL受容体を介して肝臓細胞や肝臓以外(例えば血管壁)の細胞内に取り込まれる(下図)
- ⑤LDL受容体を介する細胞内へのコレステロールの供給は過剰にならないよう制限されている。

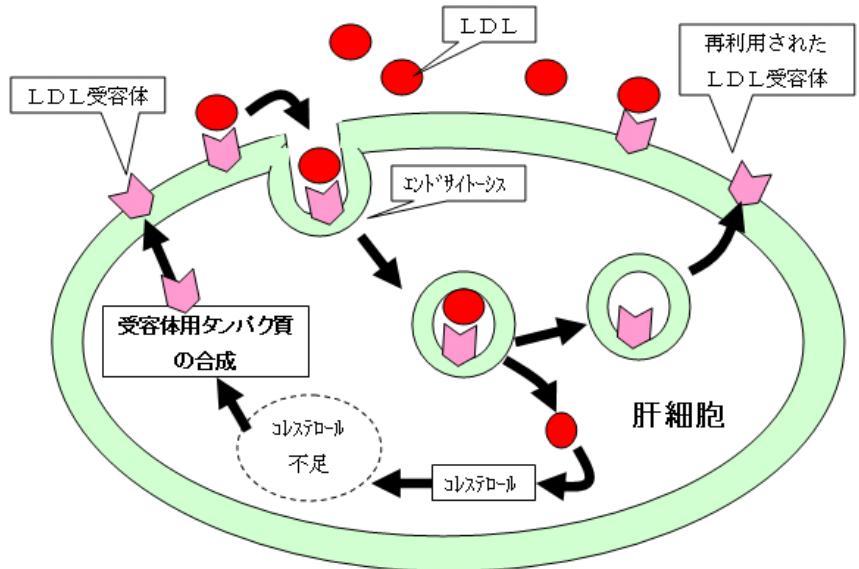
●TG;トリグリセリド、CE;エステル型コレステロール、LPL;リポ蛋白質リパーゼ、HTGL;肝性トリグリセリドリパーゼ

**【高コレステロール血症では】。**

- ①血液中LDLコレステロール高値つまり血液中でのLDL滞留時間が長くなると、その分、活性酸素に暴露されやすくなり酸化LDLになるLDLが増加する(参考→超悪玉 LDL:中性脂肪値の上昇はLDLを小型化する。小型化LDLは肝臓との親和性が悪いため血中滞留時間がより長く、酸化されやすい)。
- ②酸化LDLはLDL受容体とは無関係に(無制限に)血管壁に侵入してくる。
- ③血管壁に侵入した酸化LDLをマクロファージが非自己と認識して次々と貪食し始める。
- ③多量のコレステロールを含むマクロファージは泡沫化し血管壁を硬化させプラーク等を生じさせる。

**【スタチン系薬剤の作用】**

- ①スタチン系薬剤は肝臓内のHMG-CoA還元酵素を競合的に阻害してコレステロールの合成を抑制する(図示していない)。
- ②よって肝細胞内でのコレステロール量が減少し不足する。
- ③コレステロールは胆汁酸やステロイドホルモンの原材料となる物質のためコレステロールを合成しようとするが律速段階の酵素が抑制されているため、肝臓細胞外からLDL中のコレステロールを取り込もうとする。
- ④LDLを取り込むためには専用の受容体が必要なためLDL受容体蛋白質の発現を活発化し肝細胞表面にLDL受容体を多量に発現させる(因みにエストロゲンはLDL受容体合成を促進する。女性では更年期以降に脂質異常症が多くなる)。
- ⑤血液中に多量にあるLDLをLDL受容体が捕捉し、エンドサイトーシスにより小胞として細胞内に引き込む。その結果、血液中のLDLコレステロール値は減少する(スタチン系薬剤の臨床効果)。
- ⑥細胞質内でLDLとLDL受容体を含む小胞は切り離される。LDLからは更にコレステロールが切り離され利用される。LDL受容体を含む小胞は肝細胞表面に戻って、受容体として再利用される。



**【スタチン系薬剤の中止後の状況】**

- ①スタチン系薬剤を中止した場合、HMG-CoA還元酵素への抑制作用は血中濃度依存的に失われる。
- ②一旦、発現されたLDL受容体は再利用されるため、スタチン系薬剤を中止しても直ぐには影響が出てこない。徐々に減衰していくが、コレステロール値の低下作用は、ほぼ1週間見られたとの報告がある。中止後約4週間で血中コレステロール値は高値に戻ったとしている(アステラス製薬)。
- ③以上はスタチン系薬剤の1日おき投与患者例での血清コレステロール基準値維持の根拠となる。

●機序等の参考資料:キャンベル・ファーレル生化学&新生理学(竹内昭博:日本医事新報社)