

[短 報]

フェンタニル製剤の使用中に重篤な副作用が生じた2症例

尾関あゆみ 中川 義浩

国立病院機構熊本医療センター薬剤部

(2020年2月18日受理)

【要旨】 フェンタニル貼付剤や口腔粘膜吸収剤はがん患者の疼痛治療において有用である。しかしながら、呼吸抑制などの重篤な副作用も報告されている。今回、フェンタニル製剤の使用中に意識障害や呼吸抑制が生じた2症例を報告する。いずれの症例も、入浴によるフェンタニル貼付剤の貼付部位の加温や、フェンタニル製剤の不適切な増量と使用による急激な血中濃度の上昇が原因と考えられた。

キーワード：フェンタニル、呼吸抑制、血中濃度

緒 言

オピオイド鎮痛薬であるフェンタニルは、低分子量で比較的脂溶性が高いため、粘膜からの吸収が良好である。その特性を生かし、本邦において、2003年に経皮吸収製剤、2014年に口腔粘膜吸収剤が発売された。これらの製剤は、経口投与できない患者において使用可能であり、がん患者にとって治療上の有用性が高い。しかし、海外ではフェンタニル製剤の相互作用や誤用による死亡例が報告^{1,2)}されており、本邦においても、フェンタニル貼付剤使用中の入浴や発熱による2例の死亡が確認されている³⁾。フェンタニルは、動物実験において、他のオピオイドより呼吸抑制を起こしやすいことが示唆されている⁴⁾が、臨床での報告は少なく、フェンタニル製剤の副作用を集積し、検討する必要がある。今回、フェンタニル製剤の使用中に重篤な副作用が生じた症例を経験したので報告し、フェンタニル製剤による副作用を防止するための方策について考察する。

倫理的配慮：本研究は、国立病院機構熊本医療センター倫理委員会の承認を得て実施した(受付番号948)。患者データは個人情報保護に十分配慮して管理した。

症 例 1

70歳代、女性、右尿管がん、肝転移、リンパ節転移。主訴は、右鼠径部痛、下肢の痺れで、既往歴は、骨粗鬆症であった。全身化学療法と動注化学療法を2クール施行し、翌年、膀胱と右尿管口に対して放射線治療を行った。その結果、一部効果が認められたものの、腫瘍の増大を認め、全身化学療法と動注化学療法を再度施行した。治療効果は徐々に減弱し、右大腿部の疼痛が出現したため、当院

緩和ケアチームに紹介となった。主治医よりプレガバリン150mg/日とセレコキシブ400mg/日が処方されていたが、右大腿部の疼痛と足先にかけて痺れが持続しており、Numeric Rating Scale (NRS; 0 no pain-10 worst pain) 8であった。緩和ケアチームからの推奨でオキシコドン徐放錠10mg/日が開始され、右下肢痛はNRS 2~3に軽減したものの、眠気が強く、呼吸回数が8回/分と呼吸抑制が発現したため、オキシコドン徐放錠開始から3日目にオキシコドン注射剤3mg/日にスイッチングした。オキシコドン注射剤へのスイッチングから7日目にオキシコドン注射剤6mg/日に増量しても眠気は増強しなかったため、オキシコドン注射剤増量後8日目に、自宅退院を考慮して24時間作用型フェンタニル貼付剤6.25µg/h (0.15mg/日)にスイッチングした。フェンタニル貼付剤へのスイッチング後に眠気の増強は認めなかったが、腰部痛が出現してきたため、フェンタニル貼付剤へのスイッチングから17日目に12.5µg/h (0.3mg/日)に増量した。フェンタニル貼付剤増量後にも眠気の増強は認めず、体動時に腰部痛が軽度増強したが、安静時は腰部と下肢共にNRS 0~2とコントロール良好であった。試験外泊のうち、フェンタニル貼付剤増量後21日目に自宅退院となった。

自宅退院から第4病日に当院の外来を予定受診した。右下肢痛NRS 3~7、腰痛NRS 4~9が持続していたので、フェンタニル貼付剤12.5µg/hにデュロキシセチン20mg/日が追加処方された。第9病日の16時頃に自宅で入浴していたが、2時間経過しても出てこないのを家族が不審に思い、18時20分頃に様子を見に行ったところ、浴槽内で意識消失しているのを発見した。その後、3回の嘔吐があり脱力感もあったので、救急隊を要請して当院に搬送された。

救急隊到着時(18時50分)所見は、Japan Coma Scale

(JCS) 1, 呼吸回数 20 回 / 分, SpO₂ Room Air で 88%, 血圧 185/88 mmHg, 脈拍数 112 回 / 分, 心電図異常なし, 体温 37.4°C であった. 搬送後, 頭部 CT で右側頭葉に脳転移の疑いが指摘されたが, 明らかな出血性病変は認められず, 心電図でも異常所見は認められなかった. 胸部レントゲンでは透過性の低下が認められ, がん性リンパ管症や誤嚥性肺炎が疑われたので入院となった. 入院翌日の診察で, フェンタニル貼付剤を大腿部に貼付したまま入浴していたこと, 眠気があり入浴中に眠ってしまったこと, を本人より聴取した. 入院後もフェンタニル貼付剤は継続し, 右側頭葉の脳転移巣に全脳照射を行ったのち緩和ケア病棟へ転院した. 転院までに意識消失を起こすことはなかった (図 1).

症 例 2

60 歳代, 男性, 胃がん, 腹膜播種. 主訴は, 腹痛, 腹部膨満感で, 既往歴は, 十二指腸潰瘍, 高血圧症, 糖尿病であった. 胃全摘術の際に腹膜播種を認め, 全身化学療法を開始した. 翌年, 軽度の上腹部痛が出現したためアセトアミノフェン錠 1,200 mg / 日を開始し, 全身化学療法を継続していたが, 腹部膨満感と腹部全体の疼痛が増強し, 腹部 CT で腹水貯留と消化管閉塞が認められたため緊急入院となった.

入院後, 消化管閉塞に対しては酢酸オクトレオチド 300 μg / 日の皮下投与が開始となり, 入院翌日には腹水濾過濃縮再静注法が行われた (腹水 3,200 mL 除去, 濃縮液

520 mL 還元). 腹水濾過濃縮再静注法施行により腹部膨満感は改善したが, NRS 7 ~ 8 の腹痛が残存しており, 内服困難の訴えもあったため, 入院後第 5 病日より, 24 時間作用型フェンタニル貼付剤 12.5 μg/h (0.3 mg / 日) とレスキュー薬にオキシコドン即放散剤 2.5 mg が開始となった. オキシコドン即放散剤内服による鎮痛効果は, 第 5 病日では NRS 8 から NRS 6 までの改善だったが, 第 6 病日では NRS 8 から NRS 4 に改善しており, レスキュー薬による腹部痛の緩和が図れていた. 第 7 病日までにレスキュー薬の使用回数は 3 回であったが, NRS 6 ~ 8 の持続痛が残存していたため, フェンタニル貼付剤が 25 μg/h (0.6 mg / 日) に増量され, ロキソプロフェン錠 180 mg / 日が追加された. 薬剤変更後にレスキュー薬の使用はなく, 第 9 病日には腹部痛は NRS 4 ~ 5 に緩和した. 一方で, 腹部膨満感が増強していたため第 9 病日に腹水穿刺が行われ, 15 時間で 2,740 mL の腹水が排液された. 排液中は血圧がやや低下し 80 ~ 96 mmHg で推移していたが, 臥床しながら家族と歓談するなど, 意識レベルに変化はなかった. また, 腹部痛も NRS 4 ~ 5 と変化はなかった. しかしながら, 第 10 病日の午前 11 時に血圧が 70 mmHg に低下し, 刺激がなければ閉眼する状態だった. 内服困難のためレスキュー薬としてフェンタニル舌下錠 100 μg が使用されたが, 1 時間後に 20 秒ほどの無呼吸があり, 呼吸回数が 1 時間半後に 10 回 / 分, 2 時間半後に 7 回 / 分と減少した. 無呼吸は 3 時間が経過しても頻回に生じており, 無呼吸時間も 40 秒ほどに延長していた. 4 時間半

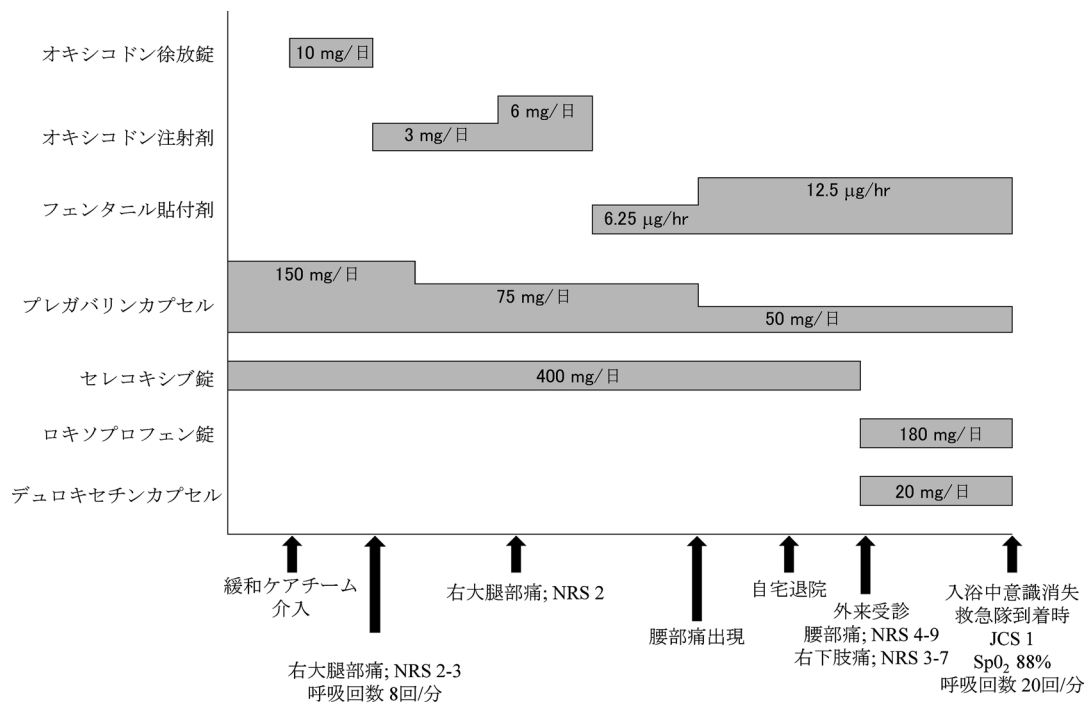


図 1 臨床経過 (症例 1)

後に主治医が診察して、フェンタニル貼付剤を剥離するよう指示が出された。フェンタニル貼付剤 25 µg/h の剥離1時間半後も 35 秒ほどの無呼吸は持続していたが、呼吸回数は 16 回/分に改善したため、フェンタニル貼付剤剥離6時間後にフェンタニル貼付剤 12.5 µg/h (0.3 mg/日) の貼付指示が主治医より出された。翌日の呼吸回数は 7~15 回/分と変動しており、10 秒ほどの無呼吸も生じていたが、呼びかけには反応があり、疼痛の有無を尋ねると「ない」との返答が得られていた。しかし、徐々に意識レベルは低下し、第 12 病日に永眠した (図 2)。

考 察

オピオイド鎮痛薬による呼吸抑制は、呼吸中枢に存在する µ 受容体に作用して引き起こされると考えられている⁵⁻⁷⁾。一般的に、がん疼痛治療において適切にオピオイド鎮痛薬を使用するかぎり呼吸抑制が生じることは稀である。しかしながら、フェンタニルはモルヒネやオキシコドンと比較すると、鎮痛作用と呼吸抑制が発現するまでの血漿中濃度間の相対的乖離幅が狭いことが報告されており⁴⁾、血中フェンタニル濃度が上昇するような要因には十分に注意が必要である。血中フェンタニル濃度が上昇する要因としては、薬物間相互作用やフェンタニル貼付部位の加温が知られている。フェンタニル貼付部位加温時には、非加温時と比較すると AUC が約 2 倍になること⁸⁾や、フェンタニル貼付剤の貼付中に体温が 3℃ 上昇するとフェンタニル最高血中濃度が 25% 上昇することが報告されている⁹⁾。フェンタニル貼付剤使用患者において貼付部位の加温が起こりうる場面としては、入浴や加温器具の使用時が想定され、これまでにも、フェンタニル貼付剤を使用している患者が加熱器を使用した際や入浴している際に呼吸困難感および呼吸抑制を訴えて、オピオイドスイッチング

が行われた症例が報告されている¹⁰⁾。さらには、フェンタニル貼付剤使用中の女性が日光浴をしていたところ、意識消失しているのを発見され救急搬送された事例も報告されており、外出時の直射日光にも注意が必要だと考えられる。この症例では、女性の体温は 41℃ にまで上昇し、フェンタニルの血中濃度上昇による昏睡が疑われナロキソンが投与された¹¹⁾。

症例 1 では、当院搬送時の検査で右側頭葉に脳転移が認められたものの、そのほかに意識消失を誘発するような疾患は認められなかったこと、および、入院から緩和ケア病棟への転院までの約 1 カ月間の間に再び意識消失を起こすことがなかったことから、一時的な薬剤の副作用増強による意識消失であった可能性が最も疑われた。自宅退院から第 4 病日目の外来受診時に、新たにデュロキセチン 20 mg/日 が追加されていたことから、デュロキセチンによる傾眠作用の影響も否定できないが、入院後にフェンタニル貼付剤とデュロキセチン 20 mg/日の内服併用を継続しても、転院までの期間に眠気は増強しなかった。一方で、意識消失発現時にフェンタニル貼付剤を大腿部に貼付したまま入浴していたこと、本人が入浴中のことを覚えていないことから、入浴によってフェンタニルの血中濃度が上昇し、眠気が増強して意識消失につながった可能性が高いと推察される。実際に、救急隊到着までに 3 回嘔吐しており、これはフェンタニルによる副作用と考えられる。

健康高齢者において、38℃ の湯温での入浴は 41℃ の湯温での入浴より心負荷が小さく、体温の変動が小さいことが報告されている¹²⁾。さらに、健康成人男性において 42℃ の湯温で入浴した際の平均皮膚温は、入浴 20 分後に 3.2℃ 上昇するのに対し、38℃ の湯温で入浴した際には 1.4℃ ほどの上昇であったことも報告されている¹³⁾。先述の報告⁸⁾では、フェンタニル貼付部位加温時と非加温時

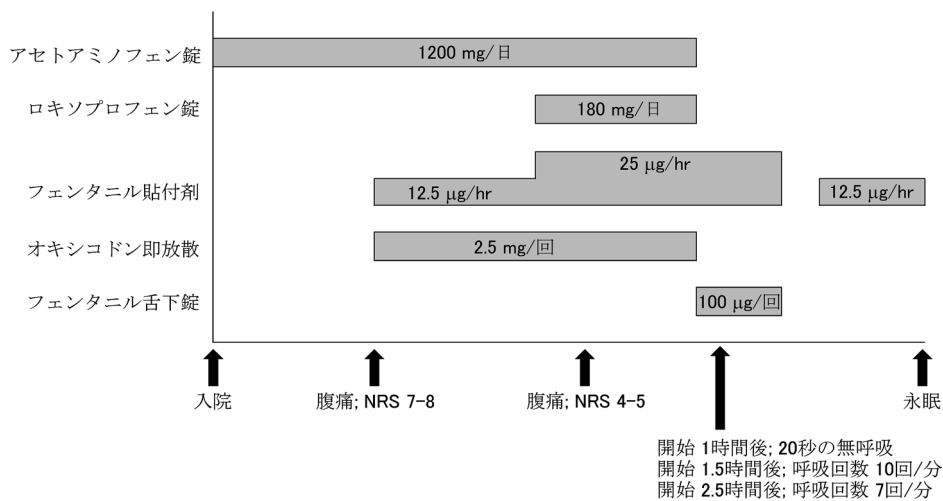


図 2 臨床経過 (症例 2)

の皮膚温の平均値の差は約3℃であるので、対象者背景は異なるものの、フェンタニル貼付剤使用患者が42℃の湯温で入浴することは避けるように指導することが望ましいと考えられる。フェンタニル貼付剤使用患者の安全な入浴湯温については更なる検討が必要である。

この症例を受け、患者の入院病棟のカンファレンスに参加し、情報共有とフェンタニル貼付剤使用患者の入浴時の注意点について指導を行った。また、薬剤部内の定例勉強会や保険薬局対象の勉強会で症例の共有と、フェンタニル貼付剤を使用する際の服薬指導の重要事項について再度周知を図った。フェンタニル貼付剤使用中の入浴に関しては、同居する家族へも患者の入浴中には十分に注意を払うよう指導を行うことが必要であり、そのためには医療従事者への啓発活動も重要であると思われる。

症例2では、フェンタニル貼付剤の使用中にフェンタニル舌下錠が投与されたのち無呼吸が発現・遷延した症例を報告した。24時間作用型のフェンタニル貼付剤の医薬品インタビューフォームには、他のオピオイド鎮痛薬が一定期間投与され認容性が確認された患者に使用すること、貼付後2日間は増量を行わないことが記載されている。また、フェンタニル舌下錠の医薬品インタビューフォームには、強オピオイド鎮痛薬の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている患者の突出痛に対してのみ使用するように記載されている。さらに、米国のフェンタニル貼付剤であるDURAGESICの添付文書では、「オピオイドの長期投与を必要としオピオイド耐性のある患者に使用される。オピオイド耐性とは、経口モルヒネ換算で、少なくとも1日60mgを1週間またはそれ以上使用した患者である」としている。これらはいずれも、フェンタニルの過量投与により呼吸抑制などの重篤な副作用が引き起こされる可能性があるからである。

本症例は大量の腹水が貯留しており、入院から永眠までに腹水濾過濃縮再静注法と腹水穿刺がそれぞれ1回ずつ行われていた。フェンタニルの肝クリアランスの変動には、肝代謝酵素の活性変化および肝血流速度変化の両方が要因になると考えられている。したがって、腹水が多量に貯留すると肝血流速度が低下して血中薬物濃度が上昇し、腹水穿刺を行うことで血中濃度が下がる可能性も推測される。しかし、フェンタニルは分布容積(V_d)も280Lと大きい¹⁴⁾ので、腹水貯留量の変化により血中濃度が大きく変化することはないと考えられる。実際に、腹水濾過濃縮再静注法施行後から腹水穿刺が施行されるまでの期間にフェンタニル貼付剤が開始となったが、フェンタニルによる著明な疼痛改善や副作用発現は認めていない。一方で、フェンタニル貼付剤の開始前には他のオピオイド鎮痛薬が使用されておらず、さらに貼付後2日間が経過する前に増量が行われ、増量から3日目にフェンタニル舌下錠が

使用された。フェンタニル舌下錠100 μ gを単回舌下投与した場合、 t_{max} の中央値は0.5時間と早い、 $t_{1/2}$ は5.02 \pm 2.58と、従来のオピオイド鎮痛薬のレスキュー薬とほぼ同等である。よって、安定した血中フェンタニル濃度下での疼痛評価が行われていない状態でフェンタニル舌下錠が使用されたことで、血中フェンタニル濃度はさらに上昇・不安定となり、無呼吸が遷延したと推察される。

フェンタニル口腔粘膜吸収剤は、従来のレスキュー薬とは使用方法が異なるため、使用に際しては規則を設けている施設も少なくない。当院でも、今回のような症例を未然に防止するために、薬剤師が主導して不適切な症例への介入を開始した。フェンタニル製剤の適正使用推進には薬剤師の介入は重要であり、そのために薬剤師は、重篤な副作用である呼吸抑制の初期症状である縮瞳や眠気の有無や、呼吸回数の確認をする習慣をつけるといった、臨床現場でのスキルアップが必要であると考えられる。また、近年では、低用量のフェンタニル貼付剤をオピオイドナীব患者へ使用した際の安全性を報告する文献¹⁵⁻¹⁷⁾が散見されており、2018年には従来のフェンタニル貼付剤の最低規格よりもさらに低規格の6.25 μ g/h(0.15mg/日)製剤が発売された。このような報告を参考に、本症例でもやむを得ずフェンタニル貼付剤をオピオイドナীব患者に使用した結果、重篤な副作用が発現した。臨床現場では、低用量のフェンタニル貼付剤をオピオイドナীব患者に使用している場面に遭遇する機会も少なくないが、本症例はそのような使用方法に警鐘を鳴らす報告であると考えている。

結 語

フェンタニル製剤を使用する際には、急速な血中濃度上昇による副作用の重篤化に注意が必要である。特に、フェンタニル貼付剤使用中の患者家族に対する、入浴や暖房器具による貼付部位加温の注意および眠気増強など初期症状についての服薬指導や、インタビューフォームに基づいた適切な患者選択と処方ならびに細やかな副作用モニタリングが不可欠である。

利益相反：なし。

文 献

- 1) Hallberg P, Marten L, and Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction—A care report. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 491-492.
- 2) Woodall KL, Martin TL, and McLellan BA. Oral abuse of fentanyl patches (Duragesic): Seven case reports. *J. Forensic Sci.* 2008; 53: 222-225.
- 3) ヤンセンファーマ. デュロテップMTパッチ再審査報告書. 2012.
- 4) Nakamura A, Hasegawa M, Ito H, et al. Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl. *J.*

- Pain Palliat. Care Pharmacother. 2011; 25: 318-334.
- 5) van der Schier R, Roozkrans M, van Valzen M, et al. Opioid-induced respiratory depression: Reversal by non-opioid drugs. F1000Prime. Rep. 2014; 6: 79.
 - 6) Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. Respir. Physiol. Neurobiol. 2008; 164: 160-167.
 - 7) Dahan A, Aarts L, and Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. Anesthesiology 2010; 112: 226-238.
 - 8) ヤンセンファーマ. デュロテップMTパッチインタビューフォーム (2016年11月改訂, 第8版).
 - 9) Gupta SK, Southam M, Gale R, et al. System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. J. Pain Symptom Manage. 1992; 7: S17-26.
 - 10) Matsuki Y, Mizogami M, Tabata M, et al. Suspected respiratory depression associated with use of transdermal fentanyl patch. Pain Physician 2012; 15: E536-537.
 - 11) Sindali K, Sherry K, Sen S, et al. Life-threatening coma and full-thickness sunburn in a patient treated with transdermal fentanyl patches: A care report. J. Med. Case Rep. 2012; 6: 220-223.
 - 12) 長家智子, 樗木晶子, 長弘千恵, 他. 安全な入浴開発のための基礎的研究. 九大保健紀 2003; 2: 17-24.
 - 13) 美和千尋, 岩瀬 敏, 小出陽子, 他. 入浴時の湯温が循環動態と体温調節に及ぼす影響. 総合リハ 1998; 26: 355-361.
 - 14) 日本緩和医療薬学会. 緩和医療薬学, 南江堂, 東京, 2013.
 - 15) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low doses of transdermal fentanyl in opioid-naive patients with cancer pain. Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26: 2765-2768.
 - 16) 秦 明登, 片上信之, 増田義雄, 他. 外来診療での癌性疼痛に対する低用量フェンタニルパッチ (2.1 mg) を用いたオピオイド導入についての検討. 癌と化療 2011; 38: 415-418.
 - 17) 山口由美, 香河洋子, 米田栄子, 他. 低用量マトリックス型フェンタニルパッチをオピオイド導入に用いた症例の検討. 癌と化療 2012; 39: 765-768.

Fentanyl-Induced Severe Adverse Event: Two Case Reports

Ayumi OZEKI and Yoshihiro NAKAGAWA

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center,
1-5, Ninomaru, Chuo-ku, Kumamoto 860-0008, Japan

Abstract: Transdermal fentanyl and transmucosal immediate-release fentanyl have been approved for the management of moderate to severe cancer-related pain. However, it has been reported that a life-threatening adverse event is induced as a result of fentanyl overdose. We report on patients who had respiratory depression and conscious disorder suspected of resulting from the use of fentanyl. In these cases, it was considered that elevating fentanyl plasma concentration by incorrect use of fentanyl induced such adverse events.

Key words: fentanyl, respiratory depression, plasma concentration