

[短 報]

## 化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎に フェンタニル貼付剤を使用して呼吸抑制が生じた症例

宮田恵里花 鈴木 宣雄 神田 友江 伊藤 大輔  
大塚 崇史 松岡 知子 吉村 知哲

大垣市民病院薬剤部

(2022年11月21日受理)

**【要旨】** フェンタニル貼付剤は定常状態に達するまでに時間を要し、有効域と中毒域の幅が狭いため投与量調整が容易ではない。今回、中咽頭がんに対する化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎にフェンタニル貼付剤を使用し、呼吸抑制を起こした症例を報告する。呼吸抑制の原因として、がん性または慢性疼痛でない口腔粘膜炎は、外因性オピオイドの影響を受けやすいことや定常状態に達する前に増量したことで過量投与になった可能性が考えられた。

キーワード：フェンタニル貼付剤、口腔粘膜炎、呼吸抑制

### 緒 言

中咽頭がんの治療は生命予後に加え咽頭機能の温存が重要であり、進行症例では手術療法より放射線療法 (radiotherapy: RT) や化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) を選択することが多い。CCRTはRT単独に比べて治癒率が高いことが示されているが、口腔粘膜炎が起りやすく、患者の生活の質 (quality of life: QOL) や治療の完遂率に大きな影響を与える<sup>1)</sup>。また、RTを休止して治療期間を延長することは、治療成績の低下に繋がると報告されており<sup>2)</sup>、口腔粘膜炎による疼痛管理をすることは重要である。

頭頸部がん診療ガイドラインでは、CCRTに伴う口腔粘膜炎による疼痛に対しオピオイドの使用を推奨している<sup>3)</sup>。また、頭頸部がん薬物療法ガイドランスでは、リドカイン塩酸塩等を添加した含嗽剤や非オピオイド系の鎮痛薬が効かなかった場合はオピオイドを使用することが示されている<sup>4)</sup>。

実際にCCRTに伴う口腔粘膜炎に対してオピオイドを使用することによって、QOLの向上や治療の完遂率が上昇すると報告されている<sup>5-9)</sup>。オピオイドの投与経路には、経口、経静脈・皮下、経皮、経腸投与があるが、フェンタニル貼付剤 (フェントス<sup>®</sup>テープ) は経口摂取が困難な患者に対して使用しやすい剤型である。しかし、フェンタニル貼付剤は定常状態に達するまでに時間を要し<sup>10)</sup>、有効域と中毒域の幅が狭いため<sup>11)</sup>、投与量の調整が容易でない。これまでにフェンタニル貼付剤を使用して呼吸抑制、意識

障害、傾眠傾向を起こした症例は、過量投与もしくは肝機能障害や発熱等によるフェンタニルの代謝障害や放出量増加が原因であったと報告されている<sup>12-14)</sup>。今回、既存の報告のようなフェンタニルの代謝障害や放出量増加の要因となるような背景がない患者のCCRT施行に伴う口腔粘膜炎に対して、フェンタニル貼付剤を使用し呼吸抑制を出現した症例を経験したので報告する。

本症例を報告するにあたり、患者より同意を取得した。また、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得た (整理番号 20201022-c-1)。

### 症 例

患者：60歳代、男性、身長176cm、体重49kg

既往歴：前立腺肥大

アレルギー・副作用歴：なし

持参薬 (1日量)：アセトアミノフェン錠1,600mg、酸化Mg錠990mg、シロドシン錠4mg、ラベプラゾールNa錠10mg、エスズピクロン錠1mg、スボレキサント錠15mg (不眠時)

現病歴：Stage IV Bの右中咽頭がん (cT4bN2bM0) と診断され、ドセタキセル+ネダプラチン+フルオロウラシルによる導入化学療法を2コース施行した。その後、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム+ネダプラチン+放射線によるCCRT施行目的で入院した。入院時は中咽頭の疼痛に対してアセトアミノフェン錠1,600mg/日を定期内服し、入院後に頓用でロキソプロフェンNa錠60mg/回が追加となった。呼吸抑制が起こるまでの鎮痛薬投与経過 (図1) と臨床検査値 (表1) を示す。入院時、中等度腎機能障害はあるものの、肝機能、体温は正常であった。

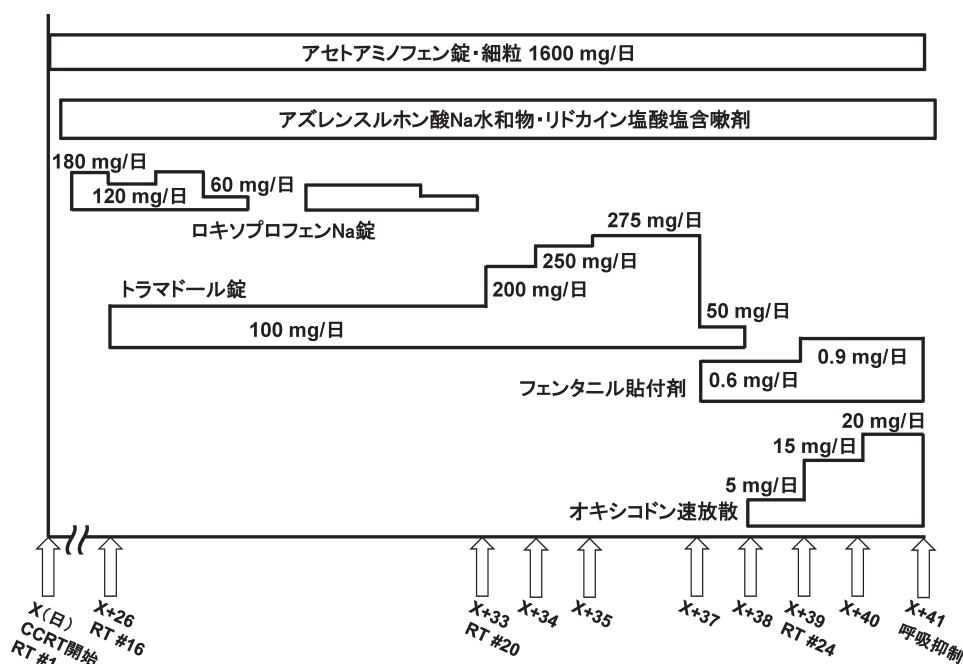


図1 主な鎮痛薬の投与経過

表1 呼吸抑制が起こるまでの臨床検査値

検査項目	入院時	CCRT 開始後						
		5日目	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目	41日目
体温 (°C)	—	36.4	36.7	36.5	35.9	36.4	36.9	37.4
AST (IU/L)	19	13	22	12	13	13	11	22
ALT (IU/L)	21	13	21	9	8	9	6	10
γ-GTP (IU/L)	34	26	29	23	20	18	20	22
UN (mg/dL)	15.8	24.2	22.2	28.0	35.4	32.2	51.9	51.3
CRE (mg/dL)	1.11	0.93	1.05	1.24	1.18	1.01	1.32	1.59
Alb (g/dL)	3.9	3.8	3.8	3.8	3.7	3.3	3.4	3.3
Na (mEq/L)	140	137	139	135	135	137	138	146
K (mEq/L)	4.5	4.6	4.9	5.6	5.2	5.2	5.0	5.2
Cl (mEq/L)	105	104	104	101	100	105	103	104
WBC (/μL)	5,340	12,960	5,650	4,090	5,110	5,450	5,720	2,220
Hb (g/dL)	12.6	11.3	12.3	11.7	11.4	10.1	11.2	10.6
Ht (%)	39.1	35.7	38.3	37.1	35.0	31.1	34.6	33.8
PLT (× 10 <sup>4</sup> /μL)	27.9	42.3	36.2	20.8	27.4	24.5	21.7	11.0

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase, UN: urea nitrogen, CRE: creatinine, Alb: albumin, Na: sodium, K: potassium, Cl: chlorine, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, PLT: platelet.

CCRT 開始から14日目に口腔粘膜炎による痛みが出現し、アズレンスルホン酸Na・リドカイン塩酸塩含嗽剤によるうがいを開始した。食事摂取時に痛みの増強があり、患者の希望で食事の形態を常食から軟食へ変更した (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 口腔粘膜炎 Grade 2, Japanese version Support Team Assessment Schedule (STAS-J) 2)。18日目に軟口蓋や頬粘膜の発赤・びらんが悪化し、経口摂取困難となり胃管を挿入した (口腔粘膜炎 Grade 3, STAS-J 3)。断続的な痛みから持続的な痛みになり、頓用のロキソプロフェンNa

錠60mg/回を1日3回使用する日が続いたことから、26日目にトラマドール錠100mg/日を追加した。その後もロキソプロフェンNa錠の使用回数は減らなかったため、33日目にトラマドール錠を200mg/日に増量し、レスキュー薬もトラマドール錠25mg/回へ変更した。化学療法は2コース目の途中であったが、RTを完遂するため34日目に中止となった。レスキュー薬の使用回数が増加傾向であったため、37日目にトラマドール錠275mg/日からフェンタニル貼付剤0.6mg/日 (フェントス®テープ2mg) へスイッチングした (STAS-J 4)。フェンタニル貼付剤開

始と同時に、トラマドール錠 50 mg を投与した。また、レスキュー薬はオキシコドン速放散 5 mg/回へ変更した。38 日目に、薬を使っても痛みがなくなるのは一時的であるという訴えがあった。オキシコドン速放散の使用は 5 mg/日であった。日常生活に支障をきたすほどの強い痛みがあったことから、39 日目にフェンタニル貼付剤 0.9 mg/日 (フェントス®テープ 3 mg) へ増量した。同日のオキシコドン速放散使用量は 15 mg/日であった。40 日目の 13 時頃、なにかしていないと眠ってしまうという訴えがあり、この日のオキシコドン速放散の使用量は 20 mg/日であった。

41 日目、7 時 35 分に Japan Coma Scale (JCS) III-300 となり、頸動脈触知は可能であったが、下顎呼吸、皮膚の冷感と湿潤があった。7 時 37 分に主治医に連絡し、心電

図モニターを装着した。呼吸抑制時の SpO<sub>2</sub>、呼吸数、血圧、脈拍数の推移を図 2 および図 3 に示す。7 時 38 分の心電図モニター波形は正常であったが、血圧 127/73 mmHg、体温 37.4℃、SpO<sub>2</sub> 88%、呼名反応はなく、呼吸困難、チアノーゼがあったため、7 時 39 分に救急蘇生を行った。7 時 43 分の脈拍数は 123 回/分であった。7 時 55 分にフェンタニル貼付剤を剥離し、8 時 15 分にナロキソン塩酸塩 0.2 mg を 1A 投与した。8 時 16 分の呼吸回数は 12 回/分、Glasgow Coma Scale (GCS) 2-1-1、JCS III-200 となった。呼吸抑制の再発はなく、8 時 33 分に呼名反応あり、8 時 55 分に SpO<sub>2</sub> 97%、GCS 3-1-6、JCS II-20 となった。9 時 3 分に呼吸回数が 17 回/分に回復し、脈拍数は 90 回/分となった。14 時 38 分には SpO<sub>2</sub> 99%、GCS 3-1-6、JCS II-10 となった。その後、全身状態は改

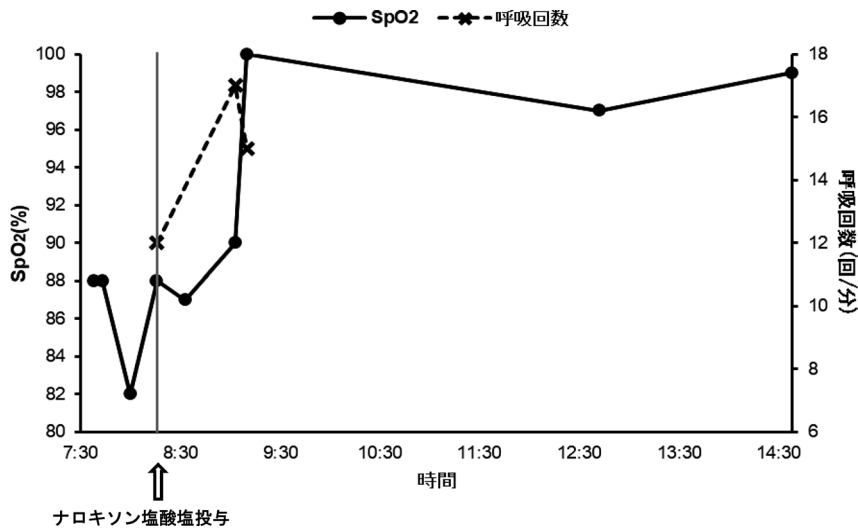


図 2 呼吸抑制時の SpO<sub>2</sub> と呼吸回数の推移

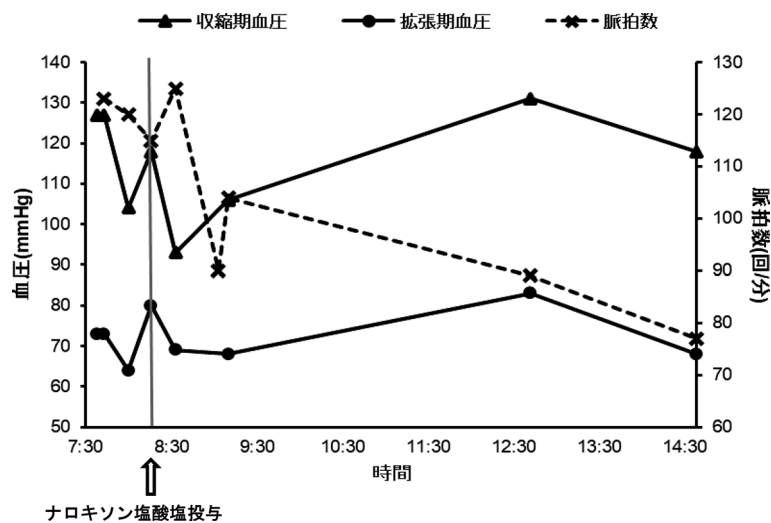


図 3 呼吸抑制時の血圧と脈拍数の推移

善し、翌日以降はそれまでのような痛みの訴えはなく、アセトアミノフェン 400 mg を頓用で対応していた。CCRT 開始から 53 日目に RT のみ再開し、70 日目に完遂した。RT 完遂時は鎮痛薬の使用はなく、アズレンスルホン酸 Na 水和物・リドカイン塩酸塩含嗽剤によるうがいのみであった。なお、フェンタニル貼付剤は前胸部に貼付しており、皮膚障害はみられなかった。

## 考 察

本症例で呼吸抑制が起こった要因として、オキシコドン速放散の蓄積とフェンタニル貼付剤の過量投与が挙げられる。呼吸抑制が生じた前日に投与していたフェンタニル貼付剤 0.9 mg/日を経口モルヒネ換算すると 90 mg/日である。同様に、同日のオキシコドン速放散を経口モルヒネ換算すると 30 mg/日であり、フェンタニル貼付剤の 3 分の 1 量である。したがって、オキシコドン速放散の蓄積に比べ、フェンタニル貼付剤の過量投与による影響のほうが大きいと思われる。さらに、フェンタニル貼付剤を剥離し、ナロキソン塩酸塩を投与後に呼吸回数が回復したことや呼吸抑制の代償反応により増加したと思われる脈拍数が改善したことから、呼吸抑制はフェンタニルの過量が原因であると考えられる。これまでに、肝機能の低下が原因となりフェンタニル貼付剤 0.3 mg/日で意識障害を起こした症例や同用量で発熱が原因となり呼吸抑制を起こした症例が報告されている<sup>12-14</sup>。本症例の AST, ALT 値は正常であったことから、肝機能の低下によるフェンタニルの代謝障害が原因ではないと考える (表 1)。また、フェンタニルの代謝酵素である CYP3A4 を阻害する薬剤の服用はみられなかった。さらに、フェンタニル貼付剤を貼付してから呼吸抑制が起こるまでの間に皮膚障害、発熱、加温等はみられなかったことから、フェンタニルの放出量増加が原因ではないと考える。トラマドールからフェンタニル貼付剤へのスイッチング、換算量、フェンタニル貼付剤の増量幅も特に問題はなかった。なお、オピオイドの換算比は、経口トラマドール：フェンタニル = 300 mg : 0.4 ~ 0.6 mg として計算している。CKD 診療ガイドでは、フェンタニル貼付剤について、腎機能障害のある患者に対して腎機能正常者と同量を慎重投与すると記載されている<sup>15</sup>。本症例には腎機能の低下がみられるが、フェンタニルの投与量は高用量でないことから、投与量は問題ないと考えられる。それゆえに本症例は、これまでの報告とは異なる要因によってフェンタニルが過量となり、呼吸抑制を起こしたものと考える。

フェンタニルが過量となる要因として、3 つのことが考えられる。1 つ目に、CCRT に伴う口腔粘膜炎に対する疼痛は、外因性オピオイドが作用しやすい可能性が考えられる。がん性または慢性疼痛の場合には、腹側被蓋野におい

て  $\mu$  オピオイド受容体の内因性リガンドである  $\beta$ -エンドルフィンが長期間にわたり持続的に遊離するといわれている<sup>16</sup>。これが  $\mu$  オピオイド受容体を長期間刺激することによって脱感作が起こり、 $\mu$  オピオイド受容体の細胞内陥入を引き起こす。その結果、 $\mu$  オピオイド受容体の機能低下を誘発する。慢性疼痛の期間の明確な定義はないが、概ね 3 ~ 6 カ月以上持続する痛みとされている<sup>17</sup>。本症例の口腔粘膜炎による疼痛は、CCRT 開始から 14 日目に出現していることから慢性疼痛には分類されず、がん性または慢性疼痛で起こる  $\mu$  オピオイド受容体の機能低下は起こっていないと思われる。実際 Imai らは、 $\beta$ -エンドルフィン存在下では、 $\mu$  オピオイド受容体の細胞内陥入が原因で、非存在下よりもフェンタニルが効きにくい状態であったことを示している<sup>18</sup>。よって、本症例は、がん性または慢性疼痛よりもフェンタニル等の外因性オピオイドによる刺激を受けやすい状態と考えられる。2 つ目に、短期間にフェンタニル貼付剤を増量したことやオピオイドの相加的過量投与が挙げられる。本症例ではフェンタニル貼付剤を 0.6 mg/日から開始し、その翌日、薬を使っても痛みがなくなるのは一時的であるという患者の訴えから、フェンタニル貼付剤開始から 2 日後に 0.9 mg/日へ増量した。フェントス<sup>®</sup> テープの添付文書において、少なくとも 2 日間は増量を行わないことが記載されており<sup>19</sup>、適正に使用されていたと考える。しかし、内田らの報告では、フェンタニルの血中濃度は定常状態になるまでに 3 ~ 5 日要するとされている<sup>10</sup>。本症例も、フェンタニルの血中濃度が定常状態に達する前に増量され、中毒域に達して呼吸抑制を起こした可能性が考えられる。また、フェンタニル貼付剤を増量したにもかかわらず、オキシコドン速放散の使用回数は増加し寝る前に必ず使用していた。半減期が 4.5 ~ 6 時間であるオキシコドン速放散の最終使用は呼吸抑制が起こった前日の 21 時であった。呼吸抑制が起こった際にオキシコドンが最大血中濃度に達していたとは考えにくい。したがって、オキシコドン速放散は呼吸抑制の直接的な原因ではないかもしれない。しかし、中等度の腎機能障害があったことから、オキシコドンが体内に蓄積していた恐れがあり、オピオイドの相加的過量によって呼吸抑制を引き起こした可能性は否定できない。3 つ目に、経口摂取が困難であったことが原因でアルブミン (albumin: 以下、Alb) 値の低下や脱水が生じ、フェンタニルの血中濃度が上昇した可能性が挙げられる。本症例では、フェンタニル貼付剤を開始する前日の Alb 値が 3.4 g/dL であった。フェンタニルの蛋白結合率は約 80% であり、低 Alb 血症により遊離型濃度が上昇していた可能性が考えられる。また、フェンタニルの肝クリアランスは肝血漿流量とほぼ同等であるため、肝血漿流量が低下している状態ではフェンタニルの血中濃度が上昇しやすい。本症例は UN/Cr 比が 20 以上である

ことから脱水状態であった恐れがあり、それによる肝血漿流量の低下によってフェンタニルの血中濃度が上昇していた可能性が考えられる。

本症例は、口腔粘膜炎による疼痛によって経口摂取が困難になった時点でフェンタニル貼付剤を選択した。使用方法は概ね適切と考えられるが、本症例のようなケースでは過量投与を引き起こす恐れがあることを念頭に置く必要がある。フェンタニル貼付剤は嚥下困難な患者に対して使用しやすい剤型であるが、規格が限られており増量幅が大きくなる。そのため、入院患者において口腔粘膜炎などのがん性または慢性疼痛以外にオピオイドを使用する場合は、細かな用量調整が可能な注射剤を選択することも一案である。一方、注射剤は持続的な投与が必要となり、患者の行動に制限がかかる。そのため、注射剤によるオピオイドの用量が定まった後は、貼付剤や内服薬に速やかに移行することが望まれる。

本症例の限界として、痛みが増強した際にアセトアミノフェンの増量が検討されなかったことが挙げられる。本症例ではアセトアミノフェンを 1,600 mg/日投与していた。肝機能が正常であったことを踏まえ、オピオイド鎮痛薬の開始または増量前にアセトアミノフェンの増量を考慮すべきであった。また、本症例は電子カルテ上に Numerical Rating Scale (NRS) の記載が残されていなかった。オピオイド鎮痛薬の増量を検討する際に、NRS 等の患者の主観的な疼痛評価を行う必要があった。

CCRT に伴う口腔粘膜炎による疼痛は、がん性または慢性疼痛よりもオピオイドが作用しやすい。さらに、経口摂取ができないことで低 Alb 血症や脱水状態になりやすく、フェンタニルの血中濃度が上昇しやすい。また、オピオイドの増量時やレスキュー薬を使用する際は呼吸抑制が生じやすく、その前兆として顕著な眠気が現れることがある。これらを合わせて医療スタッフに周知することが必要である。そして、患者の訴えを傾聴し、オピオイドの使用が適切であるかどうかを評価することが重要である。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 秦 浩信, 大田洋二郎, 上野尚雄, 他. 頭頸部化学放射線

- 療法における口内炎発症頻度. 頭頸部癌 2007; 33: 48-53.
- 2) Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: A subset analysis of TAX 324. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 81: 813-818.
- 3) 日本頭頸部癌学会. 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版. 2018. 金原出版. 東京. p19.
- 4) 日本臨床腫瘍学会. 頭頸部がん薬物療法ガイドライン. 第 2 版. 2018. 金原出版. 東京. p42-43.
- 5) 河端志保, 中村安孝, 松下直樹, 他. 頭頸部癌における化学放射線療法に伴う粘膜障害に対するオピオイド疼痛管理. 日緩和医療誌 2017; 10: 13-18.
- 6) 秦 浩信, 全田貞幹, 山崎 裕, 他. 頭頸部化学放射線療法における口腔粘膜炎とオピオイド使用頻度に関する調査. 日口腔粘膜学誌 2007; 13: 57-61.
- 7) 末田尚之, 福崎 勉, 大西克樹, 他. 早期喉頭癌放射線治療症例に対するオピオイド使用の検討. 耳鼻と臨 2012; 58: 72-76.
- 8) Takase H, Sakata T, Yamano T, et al. Advantage of early induction of opioid to control pain induced by irradiation in head and neck cancer patients. Auris Nasus Larynx. 2011; 38: 495-500.
- 9) Zenda S, Matsuura K, Tachibana H, et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. Radiother. Oncol. 2011; 101: 410-414.
- 10) 内田英二, 宮崎東洋, 並木昭義, 他. フェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤 (HFT-290) のがん疼痛患者における薬物動態の検討. 臨床医薬 2010; 26: 335-351.
- 11) 萩平 哲. 術中のフェンタニルの使用方法について. 日臨麻会誌 2006; 26: 638-645.
- 12) 尾関あゆみ, 中川義浩. 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. 日緩和医療誌 2020; 13: 49-53.
- 13) 中野理加, 須藤弥生, 土屋道代, 他. フェンタニル貼付剤による副作用—傾眠が強く出た症例—. Kitakanto Med. J. 2012; 63: 301-302.
- 14) 仲野実輝, 幸村英文, 徐 民恵, 他. 経皮吸収型オピオイドにより高二酸化炭素血症を来した 1 症例. 日臨麻会誌 2013; 33: S401.
- 15) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 第 1 版. 2012. 東京医学社. 東京. p106.
- 16) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン, 2020 年版. 第 3 版. 2020. 金原出版. 東京. p76-78.
- 17) 慢性疼痛治療ガイドライン作成ワーキンググループ. 慢性疼痛治療ガイドライン. 第 1 版. 2018. 真興交易 医書出版部. 東京. p16.
- 18) Imai S, Sudo Y, Nakamura A, et al. Possible involvement of  $\beta$ -endorphin in a loss of the coordinated balance of  $\mu$ -opioid receptors trafficking processes by fentanyl. Synapse 2011; 65: 962-966.
- 19) 久光製薬. フェントス<sup>®</sup>テープ医薬品添付文書. 2020.

## A Case of Respiratory Depression Caused by Fentanyl Patches for Oral Mucositis Associated with Concurrent Chemoradiotherapy

Erika MIYATA, Norio SUZUKI, Tomoe KANDA, Daisuke ITO,  
Takashi OTSUKA, Tomoko MATSUOKA, and Tomoaki YOSHIMURA

Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital,  
4-86, Minaminokawa-cho, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan

**Abstract:** Fentanyl patches take time to reach a steady state, and dose adjustment is difficult due to the narrow range between the effective and intoxication zones. This report describes a case of respiratory depression caused by fentanyl patches for oral mucositis associated with chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer. It was thought that the cause of respiratory depression was oral mucositis not caused by cancer, that chronic pain was susceptible to exogenous opioids, and that the dose was increased before reaching a steady state, possibly resulting in overdose.

**Key words:** fentanyl patches, oral mucositis, respiratory depression