

[短 報]

## オキシコドン徐放性製剤 (オキシコンチン<sup>®</sup>) を 減量中に退薬症候が出現した 1 例

高橋 有我 小屋 絃子 小林 剛

独立行政法人国立病院機構 西群馬病院緩和ケア科

(2015 年 2 月 14 日)

**【要旨】** オキシコンチン<sup>®</sup>減量中に退薬症候が出現した。症例は 60 歳代女性。胃癌術後、肝転移、骨転移。腰痛、両下肢痛のためオキシコンチン<sup>®</sup>が開始され、720 mg/日まで増量の紹介となった。しかし、当院へ転院時は過量と考えられ、漸減を行った。約 1 カ月かけて 20 mg/日まで減量したところ、顔面発汗、下肢の振戦、イライラ感などの退薬症候が出現した。一般的な減量の目安より、さらに時間をかけて減量したほうが安全であるかもしれない。

キーワード：退薬症候、オキシコドン

### はじめに

オピオイドを長期間使用している患者において、減量を行う際には退薬症候が危惧されるが、報告は意外に少ない。また、成書や文献に減量の目安は示されているが、明確な科学的根拠に基づく具体的な減量の基準はないのが現状である。今回、オピオイド過量のため時間をかけ少量ずつ減量したものの、退薬症候のみられた症例を経験したので報告する。

**倫理的配慮：** 本人、家族に対し、診療に伴って生じた資料や診療情報を研究、教育のために使用したい旨の説明を行い包括同意書を得た。また、患者の匿名化を行い、個人が特定できないようにした。

### 症 例

60 歳代女性。病名：胃癌術後、肝転移、骨転移 (Th12)。現病歴：X 年 1 月、胃癌の診断で幽門側胃切除術を施行された。X + 2 年 6 月、Th12 に転移し、腰痛、両下肢の不全麻痺が出現した。6 月～7 月、Th12 へ放射線治療を行った。7 月、両側の大腿静脈血栓症を発症し、下大静脈フィルター留置および抗凝固療法を開始した。8 月、化学療法を行うが下痢、倦怠感があり、さらに麻痺の改善は望めないため、本人は化学療法の中止を希望した。以後、訪問診療を受け自宅療養していた。11 月、腰痛、下肢痛に対しオキシコンチン<sup>®</sup> 60 mg/日を使用していたが、痛みが増強し、2 カ月後の X + 3 年 1 月には 720 mg/日まで増量となった。2 月、疼痛緩和、療養を目的に当院へ転院した。

### 入院後経過

入院時、腰や両下肢の痛みを認めた。腰痛は骨転移による体性痛であり、両下肢痛は特に下腿に強く、痺れるような痛みが主で神経障害性疼痛と考えた。前医からは両下肢の完全麻痺との報告であったが、膝、足関節の屈曲や下肢の拳上がわずかではあるが可能で、不全麻痺であった。長期臥床による関節拘縮、レスパイトペインを合併しており、リハビリを開始した。

また、痛みのほか、会話の最中に眠ってしまうほど強い眠気があった。血液検査は T-Bil 0.34 mg/dl, AST 36 IU/l, ALT 30 IU/l, BUN 12.5 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, Na 141 mEq/l, Ca (補正值) 9.7 mg/dl と、ごくわずかの肝障害はあるが、眠気をきたす要因はなかった。そこで、オキシコンチン<sup>®</sup>の過量を疑い、痛みの状況をみながら数日ごとに漸減した (1～7 日ごとに 17～50% ずつ減量。図 1)。両下肢痛は神経障害性疼痛と考えられたため、もともと使用していたリリカ<sup>®</sup> 75 mg/日を、入院 4 日目より 150 mg/日、入院 19 日目より 300 mg/日へと増量した。さらに、入院 30 日目からはサインバルタ<sup>®</sup> 20 mg も併用した。その結果、痺れは軽度残存するものの両下肢痛は大幅に改善された。オキシコンチン<sup>®</sup>減量中、痛みの増強はなく、入院当初みられた眠気は改善した。

最終的に、入院 32 日にオキシコンチン<sup>®</sup> 40 mg/日から 20 mg/日へ減量を行った。すると、翌日の午後 (減量より約 20 時間)、顔面の異常発汗を認め、両足がむずむずし勝手に動いてしまう、気持ちが落ち着かない、イライラするなどの症状が出現した。最初はせん妄を疑いセロクエル<sup>®</sup> 25 mg を使用したが改善せず、退薬症候を疑いオキノーム<sup>®</sup>散 5 mg を使用すると、症状は落ち着いた。よっ

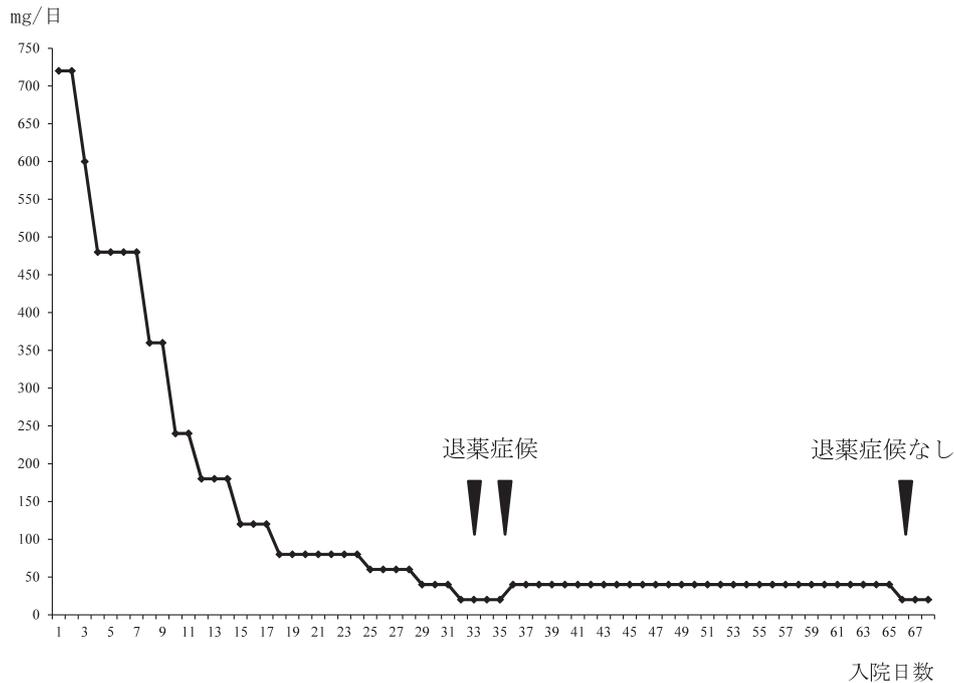


図1 オキシコンチン®減量の推移.

て、オキシコンチン®減量による退薬症候と診断した。血液検査は T-Bil 1.08 mg/dl, AST 56 IU/l, ALT 31 IU/l, BUN 15.1 mg/dl, Cr 0.39 mg/dl, Na 132 mEq/l, Ca (補正值) 8.8 mg/dl と、入院時と比べ若干の肝障害増悪と軽度低 Na 血症がみられたが、今回の症状の原因とは考えにくかった。また、オキシコンチン®以外の内服薬も原因としては否定的であった (内服一覧を下記に示す)。その後、入院 36 日に再び足がむずむずし勝手に動く、落ち着かないとの訴えがみられた。同日よりオキシコンチン®を 40 mg/日へ増量したところ、その症状が改善した。以後、退薬症候は出現せず、疼痛も落ち着いていたため入院 66 日に再び 20 mg/日に減量したが、この際、退薬症候はみられなかった。

#### 〈退薬症候出現時の内服薬一覧〉

タケプロン® OD 錠 15 mg 分 1 朝後  
 サインバルタ®カプセル 20 mg 分 1 20 時  
 リリカ®カプセル 300 mg 分 2 朝夕後  
 プラザキサ®カプセル 220 mg 分 2 朝夕後  
 ロキソニン®錠 180 mg 分 3 毎食後  
 酸化マグネシウム 3 g 分 3 毎食後  
 大建中湯 3 包 分 3 毎食後  
 ガスモチン®錠 15 mg 分 3 毎食後  
 オキシコンチン®錠 20 mg 分 2 8 時, 20 時  
 オキノーム®散 5 mg 疼痛時

## 考 察

本症例は転院前の 2 カ月で、オキシコンチン®が 60 mg/日より 720 mg/日へ急激に増加となっていた。前医からは、“両下肢は完全麻痺で、背部痛が著明であるためオキシコンチン®を増量した”との報告であった。転院時の所見では、長期臥床による筋肉痛や関節拘縮の痛み (いわゆるレスパイトペイン) もみられた。また、推測の域を出ないが、オピオイド耐性や Opioid induced hyperplasia のような病態が背景にあり、投与量が急激に増加して必要量を超える用量となった可能性がある。

いずれにせよ、転院時、痛みはあるが自制内で、それよりも傾眠が強くオピオイド過量の状態が疑われた。臨床的に、麻痺が進行することで痛みが減り、相対的にオピオイドが過量になるケースがしばしば見受けられるが、本症例は麻痺の進行はなかった。入院後は、リリカ®やサインバルタ®といった鎮痛補助薬が効果的であったのと、リハビリ、体位変換によりレスパイトペインが軽減され、オキシコンチン®をさらに減量することができた。

オピオイドに長期間暴露されると、生体のなかで生理的順応状態が形成されることがあり、身体依存と呼ばれている。突然の投与中止、急速な投与量減少、血中濃度低下、拮抗薬投与の際に、その薬物に特有な離脱症候群が生じることで、その存在が明らかとなる<sup>1)</sup>。経口モルヒネ 60 mg/日以下でも、定期投与を数週以上続けた場合は、急激に減量・中止すると退薬症候が現れたという報告がある<sup>2)</sup>。本

症例でも、2カ月以上にわたって高用量に暴露された結果、身体依存が形成され、減量時の退薬症候発現に至ったと思われる。

退薬症候の具体的な症状は非常に多彩<sup>3-5)</sup>であるが、精神症状と身体症状に大別される(表1)。一般的に、発症時には不安、イライラ感、易刺激性などの精神症状がまず現れ、引き続き悪寒やほてりが出現する。さらに、有意な所見として、“wetness”，いわゆる流涎、流涙、鼻漏、くしゃみ、発汗、散瞳などがあり、「自律神経失調の嵐」と形容される。また、重症化すると、悪心、嘔吐、腹部の筋痙攣、ミオクロヌスなど強い身体症状がみられることもある<sup>3)</sup>。本症例も、不安、イライラ感、易刺激性などの精神症状が現れ、同時に顔面の著明な発汗という自律神経症状がみられた(wetness)。両下肢の振戦という身体症状もあった。最初はせん妄を疑ったが、後になって考えると、顔面発汗はせん妄の症状として一般的でない。また、落ち着きのなさ、不安、イライラ感はあるが、意識障害や意識変容はなく、せん妄は否定的であった。サインバルタ<sup>®</sup>を使用していたためアカシジアも鑑別に挙がるが、オキノーム<sup>®</sup>散で改善したことから、否定的である。顔面の発汗(wetness)や治療的診断であるが、オキノーム<sup>®</sup>散で改善したことが退薬症候と診断する強い根拠であった。

一般的に、終末期癌患者はせん妄を高率に合併するが、一方で退薬症候の症状のなかにもせん妄があるため(表1)、厳密には両者を区別する必要がある。つまり、いわゆる“一般的なせん妄”(例：高Ca血症、肝障害、脳転移など)と“退薬症候によるせん妄”との鑑別が重要である。一般的なせん妄であれば、抗精神病薬のほか、例えばCa補正などせん妄の原因治療を優先するが、退薬症候が原因ならばオピオイドが第一選択となり、治療方針が異なるからである。

一般的に退薬症候が出現するまでの時間について、モルヒネのような半減期の短い薬物( $T_{1/2} = 2 \sim 4$ h)の場合、薬剤中止から6～12時間後で症状が現れはじめ、24～72時間でピークに達するといわれる。メサドンのように半減期の長い薬( $T_{1/2} = 30 \sim 40$ h)は、36～48時間後と遅れることがある<sup>3)</sup>。今回は前日の夜(20時)に減量、翌日の夕方(16時頃)に発症しており、約20時間経過していた。オキシコドンの半減期( $T_{1/2} = 3.5 \sim 4$ h)からすると長い、徐放性製剤であったことが一つの要因であろう(オキシコンチン<sup>®</sup>  $T_{1/2} = 6.6 \sim 11.8$ h)。また、減量はしたが中止はしていないことや、肝障害があり代謝が低下し、薬剤が体内に長くとどまっていた可能性もある。一般的な理由として、薬物代謝の個人差もあるだろう。

本症例における減量は時間をかけて行い、極端な減量はしていない。一般的に推奨される方法は、「1日投与量を1/2～2/3に減量し、投与回数(投与間隔)は変更せずに

表1 オピオイドの退薬症候

身体症状			
あくび	くしゃみ	めまい	掻痒感
発汗	散瞳	流涙	鼻漏
流涎	鳥肌	悪寒	発熱
嘔吐	胃液分泌亢進	下痢	腹部痙攣
食欲不振	胸部苦悶感	頻脈	心悸亢進
不整脈	血圧低下	振戦	ミオクロヌス
精神症状			
不安感	イライラ感	不快感	抑うつ
無気力	違和感	易刺激性	興奮
せん妄	意識混濁	不眠	

2～3日間経過観察する。疼痛が再発した場合は最初の投与量に戻す<sup>4,6)</sup>とされるが、これを参考にした(図1)。しかし、この方法は、科学的根拠をもとに確立された基準ではなく、あくまでも目安である。オキシコンチン<sup>®</sup>の添付文書「使用上の注意」では、増量について“5mgから10mgへの増量の場合を除き増量の目安は25～50%増とする”とある一方、減量については“連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと”、との記載にとどまり、具体的な減量幅、数値等は明示されていない。したがって、手さぐりで減量を行っていくしかないのが現状である。今回、退薬症候が出現したのは40mg/日から20mg/日への減量時であるが、30mg/日の期間を設けたほうがよかったかもしれない。また、入院66日目は40mg/日から20mg/日への減量で問題は生じなかったため、より時間をかけて減量する必要があったともいえる。つまり、用量が少なくなり、中止に近づくような場合は、上記の“目安”よりも減量幅をより小さくしたり、減量にかける期間を長くといったほうが安全と考える。

退薬症候への対応として、経口投与していた際は吸収の速やかなオピオイドの速放製剤を用い、非経口投与では緩徐な静注が妥当とされる<sup>4)</sup>。投与量について確立された数値を記載した文献はなかった。今回は、定期内服の1/4量(レスキュー量)を用いて改善した。 $\alpha$ または $\beta$ 受容体遮断薬など自律神経遮断薬を使用する方法や、クロニジンを皮下注射(国内不承認)して不安や頻脈などを軽減する方法<sup>4)</sup>もあるが、レスキュー薬使用のほうが簡便であろう。

今回われわれは、医学中央雑誌やメディカルオンラインでオピオイドの退薬症候について検索した。その結果、日本では1983年～2014年の32年間で10件しか報告がなかった<sup>5,7-15)</sup>(表2 原著論文のみ、会議録除く)。そのうちほとんどが、オピオイドを月～年単位と長期に使用していた。契機としてはオピオイドの中止が多く、その他、投与経路や種類の変更があった。オピオイドの種類では以前はモルヒネがほとんどであったが、最近ではフェンタニルが

表 2 日本における退薬症候の報告 (1983-2014)<sup>5, 7-15)</sup>

症例	著者 報告年	年齢 性	オピオイド	投与期間	契機	投与経路および投与量の変化	出現する までの時間	特記すべき症状/経過
1	並木 1983	64 M	モルヒネ	26日	中止	硬膜外 2mg/日 → 中止	中止当日	せん妄, モルヒネ退薬症候が疑われた. 向精神病薬を使用し改善.
2	青野 1996	10 F	モルヒネ	33日	投与経路変更	硬膜外 10mg/日 → 坐剤 20mg/日	60時間	痙攣, 意識障害と重篤化. 抗痙攣薬を使用. 意識回復後, モルヒネを再開. 改善し退薬症候と診断.
3	石川 1996	34 F	コデイン	2年	中止	内服 400 ~ 500mg/日 → 中止	2日	抑うつ, 不安焦燥. 自律神経症候もあり退薬症候と診断. 抗うつ薬を使用し改善.
4	長尾 1997	41 F	モルヒネ	8カ月	中止 (自己中断)	内服 60mg/日 → 中止	約半日	発汗, 下痢など. 併用中のブプレノルフィン筋注のみ継続, 後に患者が告白し退薬症候と判明.
5	川原 1998	65 M	モルヒネ	5カ月	種類変更 (周術期)	内服 160mg/日 → 静注フェンタニル 50 $\mu$ g/h 間欠投与 (術中)	約半日?	抜管後, 頻脈, 頻呼吸, 発汗. 退薬症候と考えフェンタニル静注 + モルヒネ静注し改善.
6	浅井 2004	38 F	フェンタニル	約1年	血中濃度の変動	貼付 35mg/72時間 (*1)	毎回の貼り替え 時に出現	不安焦燥のためドルミカム使用. その後, 退薬症候を疑い交換間隔を72時間 → 60時間へ短縮し改善.
7	伴 2008	44 M	フェンタニル	6時間	中止 (周術期)	貼付 0.08 ~ 0.1 $\mu$ g/kg/min (術中) → 中止	10分	手術終了後, シバリング. 電気毛布で加温し改善. retrospective に診断.
8	萬谷 2010	55 F	オキシコドン	4カ月	中止 (自己中断)	内服 400mg/日 → 中止	8日	発汗, 熱感, 悪寒, 悪寒, 退薬症候と診断. 複方オキシコドン注投与およびオキシコドン再開し改善.
9	石川 2012	57 F	フェンタニル	1カ月	投与経路変更/ 中止 (周術期)	貼付 8.4mg/3日 (**2) → 静注 40 $\mu$ g/h (術中) → 中止	6時間	手術終了後, 頻脈, 頻呼吸, 発汗. 退薬症候を疑い, フェンタニル 50 $\mu$ g 静注し改善.
10	中里 2014	70 F	ブプレノルフィン	7カ月	中止	貼付 5mg/7日 (**3) → 中止	3日	既往にレストレスレッグ症候群. 患者希望で中止し増悪. 退薬症候と診断し貼付再開し改善.

\*1 デュロテップ®パッチ, \*2 デュロテップ® MT パッチ, \*3 ノルスパン®テープ.

多く、剤型としては貼付剤が目立った。オキシコドンでの退薬症候の報告は1件と少なかった<sup>7)</sup>が、オキシコドンでも起こることは明らかである。

これらの報告において、いずれも短期間で血中濃度が大きく変動した状況があった。症状としていずれも何らかの精神症状や身体症状がみられていたが、強調される症状には違いがあり、せん妄、抑うつ、シバリングなどを挙げるものや、なかには重篤な痙攣や意識障害に至った例もあった<sup>8)</sup>。また、意外だったのは、初期対応で必ずしもオピオイドを用いてない点である(5例/10例)。理由として、対症療法のみで改善する場合があるほか、症状の発現当初から退薬症候を診断することの難しさがあると思われる。おのおの経過をたどると、症状出現後、時間が経ってから診断されたり、あるいは対症療法で症状が改善したのち、retrospectiveに診断される例が散見される。自己中断や、手術終了時に中止した直後に症状が出現したならば、退薬症候を想起しやすいが、そうでない場合の初期診断は難しいと思われる。退薬症候の症状は非常に多彩で、鑑別が困難だからであろう。また、退薬症候の種類やその強さには個体差があり、必ずしも投与期間や用量と関連しないという意見もあり<sup>5)</sup>、事態の複雑性が慮られる。

今回、われわれは一般的に推奨される方法にて減量を行ったが退薬症候が生じた。退薬症候はオピオイド鎮痛薬を減量する際には、最も留意すべきことであり、患者に症状や対応策についても説明する必要がある。また、減量幅や減量期間について、できるだけ少量ずつ、時間をかけて減量計画を立てたほうがより安全性は高まると考える。特に用量が少なくなってきた時期は、減量の“目安”より慎重に減量したほうがよいのかもしれない。同時に、退薬症候が出現する可能性を常に念頭に置き、対応策についても準備しておきたい。

利益相反 (COI) : なし。

## 文 献

- 1) 日本緩和医療学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン, 金原出版, 東京, 2014.
- 2) 平賀一陽. モルヒネ投与法と耐性, 禁断症状 (退薬症状) の発生に関する研究. 厚生省がん研究助成金終末期癌患者の苦痛緩和に関する研究 (平成2年度) 報告, 1991; 39-44.
- 3) Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, New York, 2010; p.691-692.
- 4) 国立がん研究センター中央病院薬剤部編. オピオイドによるがん疼痛緩和, 改訂版, エルゼビアジャパン, 東京, 2012.
- 5) 並木昭義, 渡辺広昭, 高橋長雄, 他. モルヒネ硬膜外投与中止後に禁断症状を呈した1例. 臨床麻酔 1983; 7: 184-186.
- 6) 平賀一陽, 田 秀蘭. モルヒネを減量する場合の注意点. ターミナルケア 1997; 7: 114-116.
- 7) 萬谷摩美子. 腎不全と長期大量オキシコドンの内服自己中断による退薬症候. 薬事 2010; 52: 95.
- 8) 青野 寛, 野上悟史, 花崎元彦, 他. モルヒネ投与ルート変更後, 意識障害, 痙攣を生じ, 退薬症状を疑われた1症例. ペインクリニック 1996; 17: 69-72.
- 9) 石川正憲, 鈴木利人, 堀 孝文, 他. リン酸コデイン長期内服離脱時, 著しい抑うつ状態を呈した1例. 精神医 1996; 38: 1293-1296.
- 10) 長尾博文, 土橋伸行, 杉原一穂, 他. 経口モルヒネ自己中断により離脱症状を呈した1例. 臨床麻酔 1997; 21: 993-994.
- 11) 川原玲子, 萬代裕子, 平田隆彦, 他. 全身麻酔からの覚醒時にモルヒネ退薬症状を呈した1症例. ペインクリニック 1998; 19: 881-884.
- 12) 浅井清剛, 井関雅子, 山口聖子, 他. Fentanylパッチ高用量貼用中に精神症状が出現した悪性軟部腫瘍患者の1症例. 精神科治療 2004; 19: 1003-1010.
- 13) 伴 理香, 縣 秀栄, 印南靖志, 他. 低用量レミフェンタニル麻酔後に非体温調節性シバリングが発現した1症例. 臨床麻酔 2008; 32: 1184-1186.
- 14) 石川義継, 鳥越 桂, 平賀一陽, 他. フェンタニル貼付剤 (デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ) 剥離後6時間で退薬症状が出現したと考えられる1症例. 日臨麻会誌 2012; 32: 381-383.
- 15) 中里優一, 四宮敏彦, 外山聡彦, 他. 経皮吸収型オピオイド鎮痛薬の中止によりレストレスレッグ症候群の著しい増悪を来した血液透析患者の1例. 日透析医学会誌 2014; 47: 145-149.

## A Case of Withdrawal Symptoms While Tapering off Sustained-release Oxycodone

Yuga TAKAHASHI, Hiroko KOYA, and Go KOBAYASHI

Department of Palliative Care, National Hospital Organization Nishigunma Hospital,  
2854, Kanai, Shibukawa 377-8511, Japan

**Abstract:** A 60-year-old woman treated with an oral sustained-release oxycodone (Oxycontin<sup>®</sup>) developed withdrawal symptoms when administration of the drug was tapered off. The patient had been receiving a 720 mg/day dose of Oxycontin<sup>®</sup> for liver and bone metastases, low back pain, and pain in the lower extremities after surgery for gastric cancer. Because the dose was considered excessive at the time of transfer to our hospital, it was tapered off. When it was reduced to 20 mg/day one month later, the patient experienced withdrawal symptoms such as facial sweating, leg tremor, and irritability. It may be safer to reduce the dose more gradually than the common method.

**Key words:** withdrawal symptoms, oxycodone