

[原著論文]

オピオイド使用患者の眠気に対する安息香酸 ナトリウムカフェイン散の効果

熊井 正貴^{*1,*2} 山田 武宏^{*3} 敦賀 健吉^{*2}
 武隈 洋^{*1} 菅原 満^{*1,*4}

^{*1} 北海道大学病院薬剤部

^{*2} 北海道大学病院腫瘍センター緩和ケアチーム

^{*3} 北海道科学大学薬学部薬物治療学分野

^{*4} 北海道大学大学院薬学研究院

(2020年9月30日受理)

【要旨】 安息香酸ナトリウムカフェイン散は眠気、倦怠感の適応を有するが、オピオイド使用患者における眠気改善には十分なエビデンスがない。われわれは、オピオイド使用患者の眠気に対する安息香酸ナトリウムカフェイン散の効果を検証するために後ろ向きカルテ調査を行った。眠気はNumeric Rating Scale (NRS), Epworth Sleepiness Scale 日本語版 (JESS) を用いて評価し、倦怠感もNRSを調査した。調査対象4例すべてで眠気NRS (0~10) は1~5ポイント、JESSスコア (24点満点) は2~14点の低下がみられた。倦怠感NRS (0~10) は1例で5ポイント、1例で3ポイントの低下がみられたが、2例は不変であった。1例はせん妄、1例はイレウスにより休薬した。安息香酸ナトリウムカフェイン散は安全性に関して検証を行う必要があるが、オピオイド使用患者の眠気に対して有効である可能性が示された。

キーワード：安息香酸ナトリウムカフェイン、オピオイド、眠気、倦怠感

緒 言

オピオイドの代表的な副作用の一つとして眠気がある。鎮痛補助薬にも眠気の副作用を有する薬剤が多いことから、疼痛コントロールに難渋する症例では眠気が用量規制因子となり、オピオイドや鎮痛補助薬の増量が困難になることがある。わが国では、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版」において、眠気に対する治療薬としてメチルフェニデートなどの精神刺激薬のみが推奨されている¹⁾。しかしながら、メチルフェニデートの薬物乱用が社会問題化して取り扱いに厳しい制限があるため、専門家に相談したうえで使用を検討することを推奨しており、オピオイドの眠気に対して簡便に使用することはできない。また、他のオピオイド系薬への変更や、あるいは減量により眠気の改善が期待できるとされているが、疼痛治療の選択肢を狭めてしまうといった問題点がある。

安息香酸ナトリウムカフェインはカフェインの水に対する溶解性を高めるためにカフェインを易溶性塩としたものであり、主たる薬理作用はカフェインによるものである²⁾。安息香酸ナトリウムカフェイン散の約50%はカフェインであり、眠気、倦怠感の適応を有する。

「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版」では、カフェインのオピオイドによる眠気に対する報告はMercadanteらの無作為化比較試験³⁾のみであり、効果があるという十分なエビデンスがないと判断されている。Mercadanteらの報告では、カフェイン注200mgの投与によりオピオイドの眠気に対し有意な変化はみられなかった。しかし、認知機能検査に用いられるtapping speed testでは有意な改善が認められたこと、増量の余地があることから、眠気への効果を否定できないと考える。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインではオピオイドの眠気に対してカフェインの投与が推奨されていること⁴⁾、カフェインは眠剤服用翌日の眠気には効果を有するという報告⁵⁾もあること、エビデンスのある精神刺激薬が使用できないことから、当院の緩和ケアチームでは、眠気を有するオピオイド使用患者が希望すれば安息香酸ナトリウムカフェイン散を処方しており、効果が得られる症例を経験している。

今回われわれは、安息香酸ナトリウムカフェイン散のオピオイド使用患者の眠気に対する効果を評価することを目的に、後ろ向きカルテ調査を行ったので報告する。

方 法

緩和ケアチームでは、眠気により安息香酸ナトリウムカフェイン散の処方を希望したオピオイド使用患者の眠気と

倦怠感は Epworth Sleepiness Scale 日本語版 (JESS)⁶⁾ と Numeric Rating Scale (NRS) 11 段階 (0 ~ 10) を用いて評価していた。NRS は緩和ケアチームスタッフが面談を行う際に聞き取り、JESS は自記式調査票に患者自ら記載してもらっていたが、自ら記入できないときは緩和ケアチームスタッフが聞き取って記載していた。

2014 年 1 月から 2016 年 3 月までに北海道大学病院入院中に緩和ケアチームがオピオイド使用中の患者の眠気に対し安息香酸ナトリウムカフェイン散を使用した患者について、後ろ向きカルテ調査を行った。

対象患者は眠気を JESS もしくは NRS で評価した患者とし、除外基準は研究責任者が不適切と判断した患者とした。

Epworth Sleepiness Scale (ESS)^{7,8)} は John MW らによって開発され、主観的な過度の眠気を測定することができ、英国の胸部疾患学会のガイドラインや NCCN ガイドラインにおいて眠気の評価に使用することが推奨されている。Takegami らは ESS を日本人の生活様式に適した項目に修正して JESS を作成し、信頼性、妥当性が検証されている。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (自 016-0130)。

結 果

調査期間中に安息香酸ナトリウムカフェイン散が投与された JESS もしくは NRS の記録が残っていた患者は 4 例で、すべての症例において安息香酸ナトリウムカフェイン散投与前後で眠気、倦怠感の評価が行われており、研究責任者が不適切と判断した患者はいなかった。全例において飲料

や食品などからのカフェイン摂取有無は確認できなかった。各症例の詳細について以下に示す。

症 例 1

50 代男性、悪性胸膜中皮腫、骨転移あり。主訴は腰部の体動時痛、呼吸困難感、嘔気、倦怠感、眠気であり、オピオイド系鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はフェンタニルパッチ 4 mg/日、オキシコドン速放散 5 mg 疼痛時、プロクロルペラジン錠 15 mg 分 3、ロラゼパム錠 3 mg 分 3 であった。

第 1 病日より眠気の訴えあり。第 7 病日にレスキューをオキシコドン速放散 5 mg からモルヒネ内服液 20 mg ヘススイッチングし、吐き気のためオランザピン錠 2.5 mg 分 1 寝る前を開始した。第 14 病日に吐き気に対してオランザピン錠を休薬し、デキサメタゾン錠 2 mg 分 1 朝食後、ハロペリドール注射液 1.25 mg 点滴静注を開始した。第 15 病日に JESS スコア 24、NRS (眠気) 9、NRS (倦怠感) 4 となり、安息香酸ナトリウムカフェイン散の処方希望されたため、第 16 病日に安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8 g 分 2 朝昼食後を開始した。第 17 病日には、JESS スコア 19、NRS (眠気) 6、NRS (倦怠感) 4 と眠気の低下がみられた。同日より夜間不眠と辻褃の合わない不明言動あり、エスタゾラム錠 2 mg 分 1 寝る前とリルマザホン錠 2 mg 分 1 寝る前を開始し、第 18 病日にフェンタニルパッチ 4 mg/日から 3 mg/日へ減量された。第 23 病日せん妄と診断され、フェンタニルパッチ 3 mg/日から 2 mg/日へ減量、安息香酸ナトリウムカフェイン散休薬となった。第 25 病日せん妄は改善し、その後、消失した。経過について図 1 に示す。

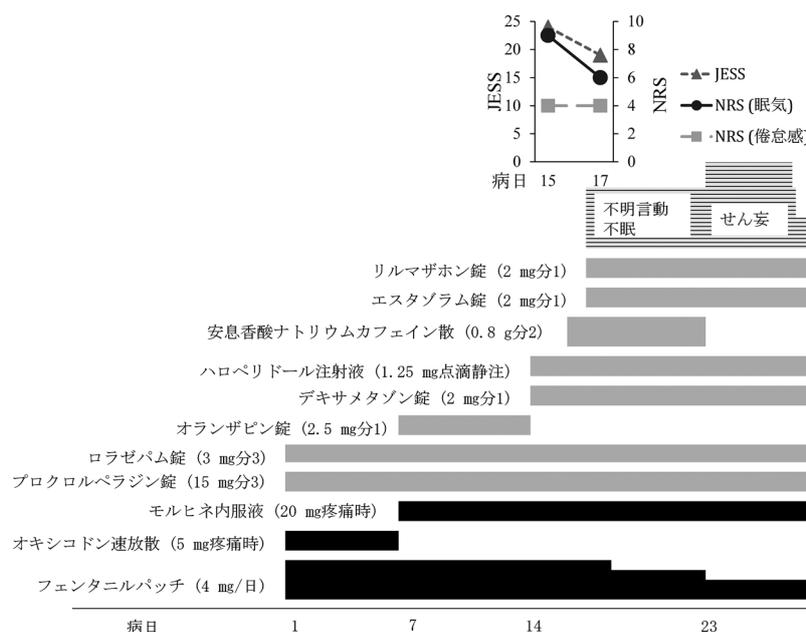


図 1 症例 1 経過図

症例 2

30代女性，乳がん，多発骨転移あり．主訴は左大腿部の痛みと左手のしびれであった．オピオイド系鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬は，オキシコドン注 180mg/日，プレガバリンカプセル 300mg 分2，ヒドロキシジンパモカプセル 75mg 分3，トラゾドン錠 25mg 分1 寝る前，エスゾピクロン錠 2mg 分1 寝る前，ロラゼパム錠 1mg 不眠時，フェンタニルバツカル錠 200 μ g 疼痛時であった．

第1病日眠気の訴えあり，オキシコドン注を 135mg/日へ減量しメサドン 15mg 分3を開始した．第2病日，フェンタニルバツカル錠の効果不十分のため 400 μ g へ増量した．第6病日オキシコドン注を 48mg/日へ減量し，トラゾドン錠を 25mg 分1から 50mg 分1へ増量した．第9病日メサドンを 15mg 分3から 20mg 分3へ増量し，第11病日にオキシコドン注を休薬した．メサドンの増量の余地はあったが，眠気のため増量困難であった．第13病日は JESS スコア 16，NRS (眠気) 7，NRS (倦怠感) 5 であり，第14病日より安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8g 分2 朝昼食後を開始した．第16病日 JESS スコア 19，NRS (眠気) 7，NRS (倦怠感) 5 と眠気の改善がみられず，安息香酸ナトリウムカフェイン散の増量を希望された．第17病日 安息香酸ナトリウムカフェイン散を 0.8g 分2から 1.2g 分2へ増量，プレガバリン 300mg 分2から 150mg 分2へ減量，トラゾドン 50mg 分1から 25mg 分1へ減量した．第20病日 JESS スコア 14，NRS (眠気) 6，NRS (倦怠感) 2 と眠気と倦怠感が軽減した．第

26病日メサドンを 20mg 分3から 25mg 分3へ増量した．第42病日に眠気改善により安息香酸ナトリウムカフェイン散を中止するが，眠気の変化なく経過した．経過について図2に示す．

症例 3

70代女性，膀胱がん．主訴は膀胱部の痛み，下肢のしびれでオピオイド系鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はプレガバリンカプセル 75mg 分1 夕食後であった．

第1病日オキシコドン徐放錠 10mg 分2，プロクロラジン錠 15mg 分3を開始した．第2から3病日にかけて，ゲムシタミン，シスプラチンによる化学療法が施行され，第2から5病日にかけてデキサメタゾン注が 6.6mg から 9.9mg が投与された．第4病日オキシコドン徐放錠を 10mg 分2から 30mg 分2へ増量したところ，眠気の訴えがあった．第5病日に眠気の評価をしたところ JESS スコア 15，NRS (眠気) 7，NRS (倦怠感) 5 であり安息香酸ナトリウムカフェイン散の処方希望されたため，第6病日に安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8g 分2 朝昼食後を開始した．第8病日 JESS スコア 4，NRS (眠気) 4，NRS (倦怠感) 5 と，眠気の改善がみられた．第12病日 JESS スコア 1，NRS (眠気) 2，NRS (倦怠感) 5 とさらに眠気が改善したが，倦怠感是不変であった．第13病日安息香酸ナトリウムカフェイン散を中止し，その後は眠気の再燃は認められなかった．経過について図3に示す．

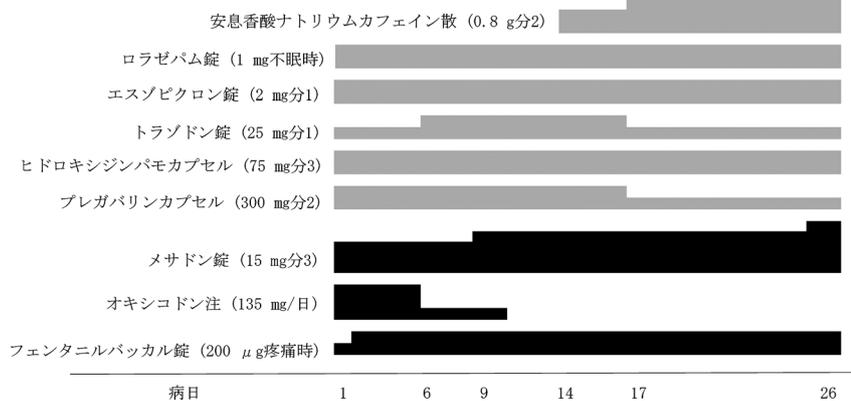
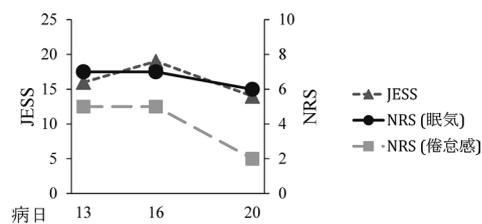


図2 症例2経過図

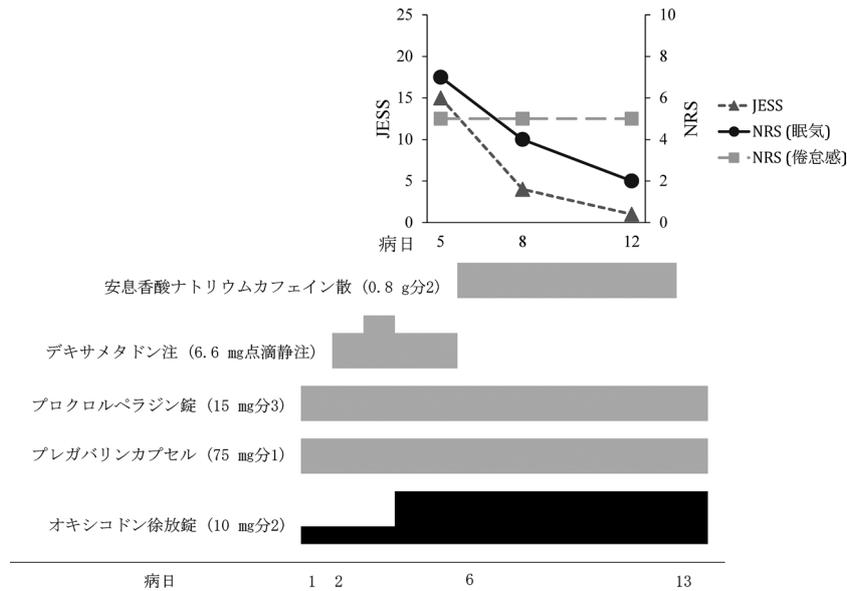


図3 症例3経過図

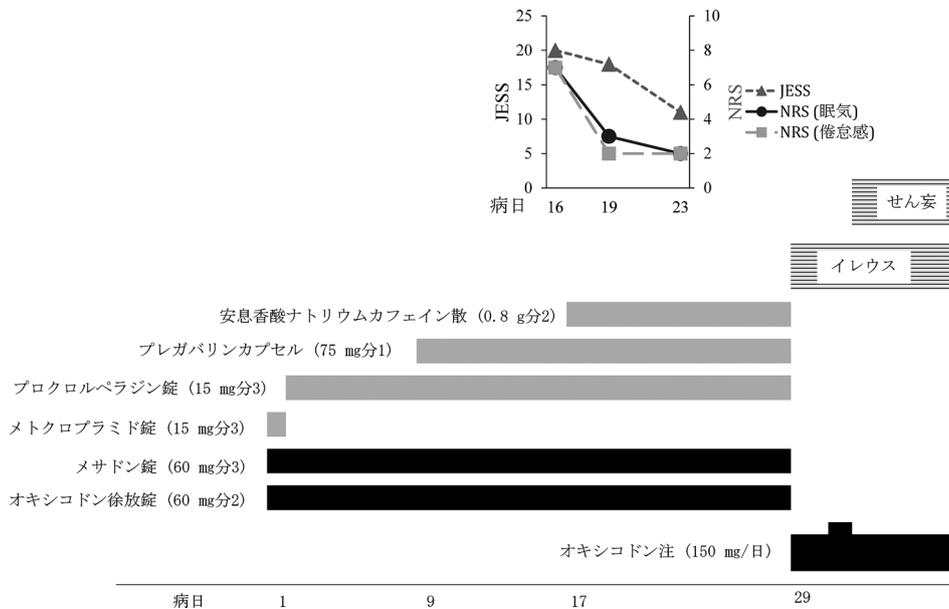


図4 症例4経過図

症例 4

40代男性、腎がん、骨、肺、右大腿筋部転移あり。主訴は左下肢痛でオピオイド系鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はメサドン錠45mg分3、オキシコドン徐放錠60mg分2、メトクロプラミド錠15mg分3であった。

第1病日メサドン錠を45mg分3から60mg分3へ増量した。第2病日嘔気の出現があり、メトクロプラミド錠15mg分3からプロクロルペラジン錠15mg分3へ変更した。第5病日から眠気の訴えがあった。第9病日プレガバリン75mg分1を開始した。第16病日JESSスコア

20、NRS(眠気)7、NRS(倦怠感)7で、第17病日に安息香酸ナトリウムカフェイン散0.8g分2朝昼食後を開始した。第19病日JESSスコア18、NRS(眠気)3、NRS(倦怠感)2で眠気と倦怠感の軽減がみられ、第23病日JESSスコア11、NRS(眠気)2、NRS(倦怠感)2と眠気はさらに軽減した。第29病日イレウスにより安息香酸ナトリウムカフェイン散を含めた内服をすべて中止し、オキシコドン注150mg/日を開始した。第31病日オキシコドン注200mg/日へ増量したところ夜間せん妄が出現したため、第32病日オキシコドン注を150mg/日へ減量した。第44病日に転院した。経過について図4に示す。

各症例のNRS（眠気）とJESSの推移を図5に、NRS（倦怠感）の推移を図6に示した。全症例の一覧を表1に示した。

JESSでは2～14点、NRSで1～5ポイントの改善がみられ、4症例すべてで眠気が改善した（図5）。

オピオイドの初回投与や増量後は、数日間で眠気に対する耐性化が起きることが多いといわれており¹⁾、NCCNガイドラインではオピオイドを開始または増量後2～3日経過しても眠気が改善しない場合には、オピオイド以外の

考 察

安息香酸ナトリウムカフェイン散開始または増量後、

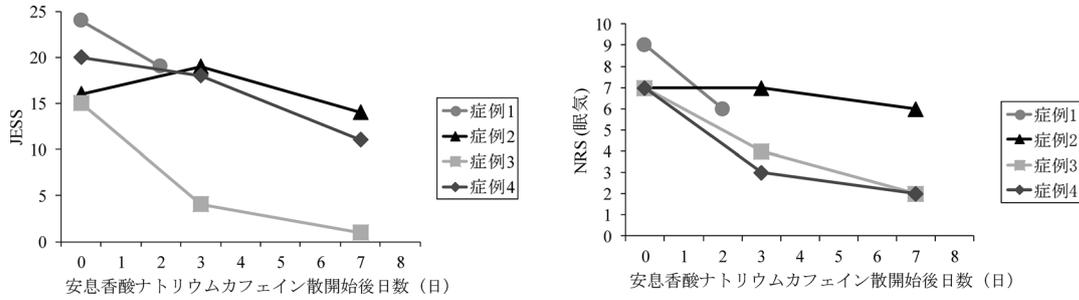


図5 安息香酸ナトリウムカフェイン散内服後の眠気推移

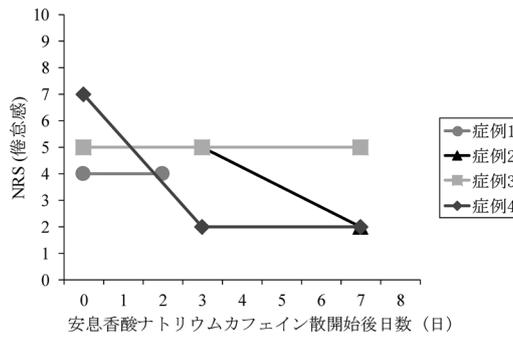


図6 安息香酸ナトリウムカフェイン散内服後の倦怠感推移

表1 症例まとめ

| 症例番号 | 年代 | 性別 | オピオイド | 併用薬 | 眠気出現から開始までの日数(日) | オピオイド増量から開始までの日数(日) | 最終投与量 | 服用期間(日) | 転帰 |
|------|-----|----|---|--|------------------|---------------------|---------|---------|---------------|
| 1 | 50代 | 男 | フェンタニル貼付剤 4mg/日 モルヒネ内服液 20mg 疼痛時 | プロクロルペラジン錠 15mg 分3 ロラゼパム錠 3mg 分3 デキサメタゾン錠 2mg 分1 ハロペリドール注射液 1.25mg 点滴静注 エスタゾラム錠 2mg 分1 リルマザホン錠 2mg 分1 | 15 | 9 | 0.8g 分2 | 7 | せん妄あり 休薬 |
| 2 | 30代 | 女 | メサドン 20mg 分3 フェンタニルパッカ ル錠 400μg 疼痛時 | プレガバリンカプセル 300mg 分2 ヒドロキシジンパモカプセル 75mg 分3 トラゾドン錠 50mg 分1 エスゾピクロン錠 2mg 分1 ロラゼパム錠 1mg 不眠時 | 13 | 5 | 1.2g 分2 | 28 | 眠気改善により 休薬 |
| 3 | 70代 | 女 | オキシコドン徐放錠 30mg 分2 | プレガバリンカプセル 75mg 分1 プロクロルペラジン錠 15mg 分3 | 2 | 2 | 0.8g 分2 | 7 | 眠気改善により 休薬 |
| 4 | 40代 | 男 | メサドン 60mg 分3 オキシコドン徐放錠 60mg 分2 | プロクロルペラジン錠 15mg 分3 プレガバリンカプセル 75mg 分1 | 12 | 16 | 0.8g 分2 | 12 | イレウスにより 休薬 |

眠気の原因の評価やオピオイドスイッチング、減量を推奨している⁹⁾。

本研究のリミテーションとして、上述の眠気の耐性化が、カフェイン投与までの過程で起きた場合を完全には除外できていないことが挙げられる。しかしながら、今回調査した4例のうち3例は眠気の出現およびオピオイド増量後5日以上経過してから安息香酸ナトリウムカフェイン散を開始しているため(表1)、眠気に対する耐性化の寄与は大きくないと考える。

眠気の評価に用いたスコアのうち、JESSは質問票に「最近の日常生活を思いうかべてお答えください。」と但し書きがされており生活全般の眠気の評価している。安息香酸ナトリウムカフェイン散を1日2回朝食後で定期的に服用することでJESSの低下がみられていることから、日内変動によらない眠気の評価ができていていると考える。

症例3はオキシコドン徐放錠増量のタイミングで眠気が出ていること、その他の症例は高用量のオピオイドを使用していることから、本研究で評価している眠気にはオピオイドによる影響が含まれていると考えられる。しかしながら、本研究は後ろ向き調査であり、併用薬や日々のイベント、夜間の睡眠状況など交絡因子を除外できていない。全症例で脳転移や高Ca血症、脱水を示唆する所見は認められないが、高アンモニア血症など眠気を引き起こす因子をすべて除外できていない。NRSやJESSの測定のタイミングは不定期で、緩和ケアチームスタッフが聞き取りや記入の手伝いをすることもあり、測定バイアスがかかっている可能性も否定できない。今後は、オピオイド以外の眠気の影響を可能な限り除外し、安息香酸ナトリウムカフェイン散の服用直前と服用後数時間の短い期間での経時的な眠気の変化を評価する前向き研究を行うことで、より直接的に眠気に対する効果を評価していくことが課題である。

倦怠感は1例でNRSが3ポイント、1例は5ポイントの改善がみられたものの、2例は不変であった(図6)。本研究では安息香酸ナトリウムカフェイン散による倦怠感への効果は限定的で、十分な効果は確認できなかった。

Itohらは、カフェイン50mgを含有した飲料を5日間連続して服用した健康若年成人の眠気や疲労の変化を報告している¹⁰⁾。眠気は眠気VASが有意に減少したものの、倦怠感では倦怠感質問票20項目(MFI-20)は有意に減少したが、疲労VASでは有意差はみられなかったというものであった。本研究とはカフェインの摂取量が異なる検討であるが、カフェインの倦怠感に対する効果は眠気の改善に必要な用量よりも高用量が必要である可能性がある。

欧州食品安全機関では、1回あたり200mgであればカフェインの急性毒性の懸念は生じないとしており、さらに習慣的なカフェイン摂取に関しては妊婦を除く健康な成人

で400mg/日以下であれば健康リスクへの懸念は生じないとしている¹¹⁾。本研究においては、安息香酸ナトリウムカフェイン散の用法・用量を遵守している。カフェインとして1回量200mgから開始して効果がみられており、症例2では効果不十分であったため1回量300mgまで増量したが、それ以外の症例では日常的に摂取される用量の範囲であり安全性は高いと考える。

しかし、本研究ではせん妄とイレウスにより休薬した症例がみられた。イレウスを発症した症例4について安息香酸ナトリウムカフェイン散の関与を否定することはできないが、オピオイドを高用量で服用していることが大きなリスクと考えられる。

安息香酸ナトリウムカフェイン散は中枢神経系への作用を有しており、添付文書上に副作用発現頻度が明確には記載されていないが、不眠、不穏の記載がある。症例1におけるせん妄は、安息香酸ナトリウムカフェイン散開始直後に発生していることから、安息香酸ナトリウムカフェイン散の影響が否定できない。がん患者など特に体力の低下がみられるものには、忍容性に注意を要する場合がある。

カフェインは大部分がCYP1A2で代謝され、500mg以上では代謝過程に飽和がみられることが報告されている¹²⁾。本研究では安息香酸ナトリウムカフェイン散の投与前後で肝機能の変化はみられず、CYP1A2に影響する薬剤の投与もみられなかったが、安全性の確保のためには、嗜好品から摂取するカフェインの量も考慮し低用量での使用に抑え、肝機能障害やCYP1A2を介した相互作用に注意することが重要と考える。

安息香酸ナトリウムカフェイン散は保険適応に眠気、倦怠感を有し保険診療上で容易に使用できることから、効果や安全性を十分に評価して有効性が認められれば、オピオイド使用患者の眠気や倦怠感に対する有効な方策として臨床的な意義が大きいと考える。

安全性に関して引き続き検証を行う必要があるが、安息香酸ナトリウムカフェイン散は、眠気のためにオピオイドの増量が困難な場合や、面会、外出泊など患者の希望で眠気の少ない状況をつくりたいときに有効である可能性がある。

著者の申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン(2014年版). 初版2014, 金原出版, 東京.
- 2) 扶桑薬品工業. アンナカ注「フソー」インタビューフォーム(2015年12月改訂, 第3版).
- 3) Mercadante S, Serretta R, and Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover

- study. *J. Pain Symptom. Manage.* 2001; 21: 369-372.
- 4) NCCN Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). *Palliat. Care* 2020; 1: PAL-A4.
 - 5) Johnson LC, Spinweber CL, and Gomez SA. Benzodiazepines and caffeine: Effect on daytime sleepiness, performance, and mood. *Psychopharmacology* 1990; 101: 160-167.
 - 6) Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, et al. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep. Med.* 2009; 10: 556-565.
 - 7) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
 - 8) Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1992; 15: 376-381.
 - 9) NCCN Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). *Adult Cancer Pain* 2020; 1: PAIN-F3
 - 10) Itoh H, Isawa M, Nishimura T, et al. Effectiveness of repeated administration of energy drinks based on cognitively subjective and objective indicators: A double-blind, randomized clinical trial on healthy young adults. *医療薬.* 2010; 36: 847-854.
 - 11) 食品安全委員会. 内閣府. ファクトシート. 食品中のカフェイン. 最終更新日; 平成 30 年 2 月 23 日. http://www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/factsheets_caffeine.pdf (最終確認 2020/2/25). 東京.
 - 12) Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 693-703.

Effect of Caffeine and Sodium Benzoate Powder for Reducing Drowsiness in Patients Taking Opioids

Masayoshi KUMAI,^{*1,*2} Takehiro YAMADA,^{*3} Kenkichi TSURUGA,^{*2}
Yoh TAKEKUMA,^{*1} and Mitsuru SUGAWARA^{*1,*4}

^{*1}Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital,

Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan

^{*2}Cancer Center Palliative Care Team, Hokkaido University Hospital,

Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan

^{*3}Department of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Hokkaido University of Science,

15-4-1, Maeda 7-jo, Teine-ku, Sapporo 006-8585, Japan

^{*4}Laboratory of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,

Kita 12-jo, Nishi 6-chome, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan

Abstract: Although caffeine and sodium benzoate has an effect on drowsiness and fatigue reduction, there is a low level of evidence for drowsiness in patients taking opioids. We conducted a retrospective study to examine the effect of caffeine and sodium benzoate powder on drowsiness in patients taking opioids. Numerical Rating Scale (NRS) and Epworth Sleepiness Scale Japanese version (JESS) were utilized as drowsiness evaluation scales, and NRS was also utilized to evaluate fatigue. The subjects were 4 cases, and all cases showed a decrease in drowsiness NRS (0-10) of 1 to 5 points and a JESS score of 2 to 14 points. Fatigue NRS (0-10) decreased by 5 points in 1 case and 3 points in 1 case, but in 2 cases were unchanged. In one case administration of caffeine and sodium benzoate was discontinued due to delirium, and in one other case it was discontinued due to ileus. There is a need to study with regard to safety, but caffeine and sodium benzoate has been shown to be effective against drowsiness in patients taking opioids.

Key words: caffeine and sodium benzoate, opioids, drowsiness, fatigue