

[短 報]

覚醒剤依存症の既往が影響したと考えられた オピオイド誘発性せん妄を認めた1例

萬谷摩美子*¹ 黒屋 謙吾*¹ 小木曾綾子*²
山田 泰史*³ 轟 慶子*⁴ 山田 祐司*³

*¹ 医療法人愛和会愛和病院薬局*² 医療法人愛和会愛和病院看護部*³ 医療法人愛和会愛和病院緩和医療科*⁴ 医療法人鶴賀会鶴賀病院精神科

(2020年11月16日受理)

【要旨】 転移性骨腫瘍（以下、骨転移）治療でオピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）使用後にせん妄を呈した症例を経験した。放射線治療・脊椎固定術の施行後、オピオイドの減量・中止によりせん妄は改善した。しかし、病状進行によるオピオイドの再開で、せん妄が再出現した。のちに覚醒剤依存症の既往が判明し、覚醒剤既往歴がオピオイドによるせん妄に影響していた可能性が示唆された。がん疼痛治療で、薬物使用歴を把握することは重要である。

キーワード：覚醒剤，オピオイド，せん妄

緒 言

せん妄とは、身体的異常や薬物の使用を原因として急性に発症する可逆性の意識障害を本態とし、失見当識などの認知機能障害や幻覚妄想、気分変動などのさまざまな精神症状を呈する病態である。過活動型と低活動型に分類され、過活動型とは、活動性が高く活発な精神運動興奮が前景となるものである。がん患者のせん妄では脱水や電解質異常等による身体的原因や薬剤が直接因子として挙げられ、複数因子の影響が示唆されている。薬剤では特に、オピオイドやステロイドなどがよく知られている¹⁾。本症例は、オピオイド使用後に過活動性せん妄（以下、せん妄）を起こしており、過去の患者背景を調査したところ、覚醒剤依存症の既往が明らかになった。このため、当院緩和ケア病棟への転院前の前医在院中における薬物治療と診療録を遡って調査したところ、初回オピオイド使用後から我々の観察と酷似したせん妄が出現していたことが判明した。覚醒剤が薬剤性せん妄の原因となる報告²⁾はあるものの、覚醒剤依存症の既往のある患者のオピオイド治療に関する報告は本邦では未だない。本稿では覚醒剤依存症の既往が影響したと考えられたオピオイド誘発性せん妄を報告する。なお、個人が特定できないよう内容の記述に倫理的配慮を行い、投稿にあたって愛和病院倫理審査委員会の承認を得た（承認番号200907）。

症 例

患者背景

- ・60歳代，女性。
- ・診断名：C型肝硬変，多発肝細胞がん，多発骨転移（右肩甲骨，右坐骨，頭蓋骨，胸腰椎Th9-L4）。
- ・主訴：腰背部痛（術後痛・骨転移痛），頭痛（頭蓋骨放射線治療後，骨転移痛），頸部痛（リンパ節転移によるがん疼痛）など。
- ・現病歴：元夫の看病や死亡により治療が延期となり，診断から約半年経過したX年5月に耐え難い腰痛と両下肢のしびれを主訴に前医に救急搬送された。オピオイドを導入し，腰椎放射線治療，胸腰椎後方除圧固定術，頭蓋骨放射線治療，肝動脈化学塞栓術（以下，TACE），右肩甲骨・右坐骨放射線治療を実施したのち，緩和ケア病院である当院に転院した。
- ・生活歴：学童期に母を亡くし継母に育てられ，反抗心から非社会的な行動へすすんだ。
- ・既往歴：覚醒剤依存症（30歳時より約10年間）。
- ・アレルギー歴・副作用歴：なし。
- ・入院時臨床検査値：高カルシウム血症および感染は否定的であった（表1）。
- ・併用薬：入院時および入院後せん妄を惹起する併用薬の使用はなかった（図1）。

経 過

前医からの疼痛治療およびオピオイドの経口モルヒネ換算値の推移とせん妄出現を図1に示した。前医では、当

状も認められず穏やかだった。

しかし、骨転移の進行に伴い主に体動に伴う腰背部痛の訴えがあり、オピオイド再開の方針となり、オキシコドン徐放錠を10mg/日より開始した。15mg/日に増量後10日目より、「国をとる」「南へ攻めろ」等、再び辻褄の合わない不明言動、易怒性、拒薬等のせん妄がみられた。時期を同じく身体的な変化として下肢麻痺が進行し、しびれの増強や膀胱直腸障害も認められた。さらに、下血、貧血による意識レベルの低下、混乱や息苦しさの訴えもあり、酸素飽和度が80%まで低下し酸素吸入を開始した。傾眠もあり、オキシコドン徐放錠を中止すると、せん妄も改善した。疼痛時のオキシコドン塩酸塩水和物散の指示を使用することはなく、本人も、「薬でおかしくなるのは嫌」と薬による影響を自覚していた。このとき、退薬症候は認めなかった。

意識レベルの低下は一時的な身体変化であり予後に大きく影響することはなかった。その後、体動時のみ背部・頸部・頭痛に対し、非ステロイド性消炎鎮痛薬の外用・内服薬、鎮痛補助薬を基本として、トラマドールOD錠を頓用(50～150mg/日)で用いたところ、概ね疼痛は改善し、せん妄が認められることはなかった。

症状コントロールがつき状態が安定したものの、入院期間が長期となり、Performance Status (以下、PS) 4であったことから、入院継続のため精神疾患を専門とする病院へ転院となった。精神科への転院後、過去に覚醒剤依存症の既往が明らかとなったため、覚醒剤使用に関する病歴を以下に記載する。

結婚後、夫から勧められて覚醒剤を使用するようになった。1回量は、アンフェタミン1g前後を自己静脈注射で週3回使用していた。夫が容易に覚醒剤を入手でき、裕福な家庭であったことから経済的問題は生じなかった。30歳代に覚醒剤所持で警察に逮捕され、実刑を受けた。その後、夫と離婚し覚醒剤を使用することはなかった。逮捕後1週間は、離脱症状により睡眠障害や倦怠感、口渇を自覚したが、覚醒剤を打ちたい気持ちを自制できたため、精神科受診歴はない。覚醒剤使用後の変化として、注射後3日間は過覚醒で一睡もせずに家事をこなしたが、食欲の低下を認め、げっそりとしていた。不眠が3日間続くと幻覚症状が現れた。車のテールランプ(赤色)がパトカーのパトランプに見えて身を隠し、通行人を「自分を狙っている、警察が来た」と被害的に受け止めて恐怖を感じていた。

考 察

せん妄は、脳内神経伝達物質のアンバランスが生じて発症すると考えられており、過活動性せん妄は特にアセチルコリンの欠乏、ドパミン・グルタミン酸・ノルアドレナリ

ンの過剰が原因の一つとなるといわれている³⁾。フェンタニルやオキシコドン等の強オピオイドは、 μ オピオイド受容体作用によりドパミンならびにグルタミン酸を増加させ、アセチルコリンを低下させる働きがあり、それら神経伝達物質への作用によりせん妄を惹起させると考えられている⁴⁾。アンフェタミン、メタンフェタミンは強力なドパミン作動性薬である。メタンフェタミンは、ドパミントランスポーター(DAT)の基質であり、DATを介してドパミン作動性神経に取り込まれる。細胞内に取り込まれたメタンフェタミンはシナプス小胞のトランスポーターを阻害し、DATを介してドパミンを細胞内から細胞外へ逆輸送することにより細胞外ドパミン量を増加して、急性の精神運動興奮を誘発する^{5,6)}。覚醒剤使用歴のある人が何年にもわたり幻覚を見る理由は、依存性薬物の乱用により報酬回路の異常興奮が長期間持続し、ドパミン神経に病的な可塑性の変性が生じるためといわれている⁵⁾。

覚醒剤使用者の幻覚・妄想状態については、覚醒剤精神病として報告されている⁷⁾。精神症状の特徴的な点として、知覚・思考障害では幻聴が最も多く、次いで被害妄想、関係妄想、注察妄想がみられ、感情障害では容易刺激性(イライラ感)が最も多くみられ、不眠も半数以上にみられる。

また、幻覚妄想の内容は本人の立場と状況が密接に関連しており、現実不安と自己と関連づけた猜疑心から生じたもので、ある程度心理学的に了解可能であるとされている。当院において、せん妄時の症状として、関係妄想や、幻覚や容易刺激性が認められ、覚醒剤精神病と類似する症状がみられていた。本症例では、強オピオイドの投与によるドパミン遊離が覚醒剤使用歴のない患者と比べ、容易にせん妄を誘発した可能性が示唆された。オピオイドがさらにせん妄増悪の原因になっていたとも考えられた。

トラマドールの使用でせん妄が惹起されなかったことについては、トラマドールの経口モルヒネ換算用量(MEDD)は、せん妄を生じたオキシコドンのMEDDに比較して低用量であったうえ、トラマドール塩酸塩および活性代謝物M1の μ オピオイド受容体への親和性は、それぞれモルヒネの約1/1,000、約1/10⁸⁾であることから、弱いドパミン遊離作用のためせん妄が起こりにくかったことによると考えられた。

がん疼痛治療における処方薬剤の選択の際、患者の覚醒剤使用歴はオピオイド誘発性せん妄を生じる可能性があり、法(覚醒剤取締法、大麻取締法、麻薬および向精神薬取締法)に規制されない危険ドラッグにおいても中枢神経系の興奮もしくは抑制または幻覚の作用を示す⁶⁾ことから、患者情報における薬物使用歴を聴取することは重要である。

利益相反 (COI) : なし.

文 献

- 1) サイコオンコロジー学会, 日本サポーターケア学会編. がん患者におけるせん妄ガイドライン 2019 年版. 2019. 金原出版. 東京. p10-31.
- 2) 福岡県薬剤師会. せん妄を起こす薬剤. <https://www.fpa.or.jp/library/kusuriQA/25.pdf>
- 3) Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: Review of current etiologic theories and common pathways. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2013; 21: 1190-1222.
- 4) Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 374-391.
- 5) 永井 拓. 依存性薬物による精神障害の発現機序の解明に関する研究. *日薬理誌* 2007; 129: 354-359.
- 6) 鈴木 勉. 危険ドラッグの乱用と規制. *日薬理誌* 2017; 150: 124-128.
- 7) 大西公夫. 覚せい剤使用経験者の幻覚・妄想状態の研究. *慶應医学* 1996; 73 (1): 19-38.
- 8) トラマドール塩酸塩錠 医薬品インタビューフォーム.

A Case of Opioid-induced Delirium That May Have Been Affected by a History of Methamphetamine Use

Mamiko MANTANI,^{*1} Kengo KUROYA,^{*1} Ayako OGISO,^{*2} Yasufumi YAMADA,^{*3} Keiko TODOROKI,^{*4} and Yuji YAMADA^{*3}

^{*1} Department of Pharmacy, AIWA Hospital of Palliative Care, 1044-2, Tsuruga, Nagano 380-0904, Japan

^{*2} Department of Nursing, AIWA Hospital of Palliative Care, 1044-2, Tsuruga, Nagano 380-0904, Japan

^{*3} Department of Palliative Medicine, AIWA Hospital of Palliative Care, 1044-2, Tsuruga, Nagano 380-0904, Japan

^{*4} Department of Psychiatry, Tsuruga Hospital, 1750, Tsurugai-machi, Nagano 380-0901, Japan

Abstract: The patient in this case had developed delirium after opioid use for the treatment of bone metastasis pain in cancer. Following radiation therapy and spinal fusion for pain, the patient's psychiatric symptoms improved after the reduction and discontinuation of opioids. However, when the use of opioid was resumed due to the worsening of her pain, delirium reappeared. Later, after becoming aware of the patient's past dependence of methamphetamine, we assumed that her history may have had some relation to the susceptibility to the opioid the patient's severe delirium. A patient's history of drug use is important in the treatment of cancer pain.

Key words: methamphetamine, opioids, delirium