終末期血液透析患者の呼吸困難に対するオキシコドンの有効性と安全性：7 症例の検討

栗屋 牧子¹ 加藤 修一¹ 狩野 契¹ 渡辺 裕輔^{2,3}
岡田 浩一^{2,3} 鋤柄 稔¹

¹シャローム病院緩和ケア科 ²埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部・腎臓内科

³埼玉医科大学病院腎臓内科

キーワード：血液透析，呼吸困難，緩和ケア，終末期，オキシコドン

〈要旨〉

がんだけではなく非がん疾患も含めた終末期の血液透析患者において，呼吸困難は頻度が高く苦痛が大きい症状である。呼吸困難の緩和のためにオピオイドが用いられることがあるが，透析患者では代謝物の蓄積による副作用の懸念から，使用成績についての報告が少ない。今回われわれは，呼吸困難を訴えたがんおよび非がん疾患終末期の血液透析患者 7 症例に対して，呼吸困難の緩和を目的にオキシコドンを経口あるいは持続皮下注射で投与した。開始時の平均投与量は注射換算で 3.8 mg/日，平均最大投与量は 19.7 mg/日であった。Support Team Assessment Schedule 日本語版における評価で，オキシコドン投与により呼吸困難の有意な改善を認めた。呼吸抑制など有害事象の発現はなく安全に使用可能であった。少量から漸増して投与することで，オキシコドンは血液透析患者にも比較的安全に使用することが可能であり，呼吸困難の緩和に有効な治療選択肢の一つになり得る。

The use of oxycodone to treat dyspnea in terminally ill hemodialysis patients: a retrospective examination of seven cases

Makiko Awaya¹, Shuichi Kato¹, Kei Kanou¹, Yusuke Watanabe^{2,3}, Hirokazu Okada^{2,3}, Minoru Sukigara¹

¹Department of Palliative Medicine, Shalom Hospital; ²Division of Dialysis Center and Department of Nephrology, Saitama Medical University International Medical Center; ³Department of Nephrology, Saitama Medical University Hospital

Keywords: hemodialysis, dyspnea, palliative care, terminal phase, oxycodone

〈Abstract〉

Dyspnea is a common and distressing symptom, which is sometimes observed in terminally ill hemodialysis patients. Oxycodone is widely used to alleviate dyspnea in patients without renal dysfunction. However, in patients with renal failure, oxycodone use is avoided owing to concerns regarding the adverse effects associated with the accumulation of oxycodone. In this case series, we examined the usefulness and safety of oxycodone for ameliorating dyspnea in 7 terminally ill hemodialysis patients. Oxycodone was administered either orally or via a continuous subcutaneous infusion at a mean dose of 3.8 mg/day, and the dose was gradually increased as needed. We used the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J) to quantitatively evaluate dyspnea. The STAS-J-based evaluations indicated that oxycodone significantly ameliorated dyspnea. No adverse events, such as respiratory depression, were reported in any patient. In conclusion, oxycodone can be safely used (following dose adjustments) to ameliorate dyspnea in patients undergoing hemodialysis.

表 1 患者背景

症例	年齢	性別	末期腎不全の 原疾患	透析歴 (年)	悪性腫瘍の有無・ 病名・病期	Palliative Prognostic Index (PPI)	呼吸困難の 原因	終末期に呼吸困難をきたすまでの臨床経過
A	63	男	不明	30	無	(-)	両側胸水	認知症により長期臥床となり難治性褥瘡が形成された。低栄養から透析困難症となり除水ができず胸水が貯留し呼吸困難が出現した。
B	64	男	パラプロテイン 関連腎症	0.5	形質細胞性白血病	9.5	癌性胸膜炎、 胸水	形質細胞性白血病に伴うパラプロテイン関連腎症により末期腎不全となった。ボルテゾミブ・プレドニン投与を行うも効果なく悪性胸水、胸膜炎により呼吸困難が生じ、緩和ケア目的に当院紹介となった。
C	66	男	虚血性腎症	1	骨髄異形成症候群、 急性骨髄性白血病	9.5	癌性胸膜炎、 肺炎	骨髄異形成症候群が急性骨髄性白血病に移行し、緩和ケアの方針となり当院紹介された。白血病による悪性胸水、胸膜炎に加え肺炎の合併により呼吸困難が生じた。
D	93	女	不明	7	無	(-)	肺水腫	超高齢の患者が血管アクセス不全を契機に透析見合わせを希望した。家族も患者本人の意思を尊重し透析見合わせを希望した。透析見合わせ後1週間ほどで肺水腫による呼吸困難が出現した。
E	73	男	腎硬化症	2	肺小細胞がん (T3N2M1, Stage IVB)	9.5	うっ血性心不全、 癌性リンパ管症	肺がんに対して化学療法を施行したが、病態進行し緩和ケアの方針となり当院紹介された。既往に冠動脈バイパス術・心不全があり、肺がんに伴う癌性リンパ管症を併発し、ステロイド投与を行ったが呼吸困難が出現した。
F	64	男	糖尿病	4	膵がん (stage IV)	7	癌性胸膜炎、 胸水貯留、 肺炎	肺がんて左下葉切除の既往あり。今回膵がん多発肝転移と診断され、抗がん治療は行われず緩和ケアの方針となり当院紹介された。経過中に肺転移をきたし癌性胸膜炎、胸水貯留、肺炎などで呼吸困難が生じた。膵がんによるがん性疼痛(腰背部痛)も認めた。
G	74	男	腎硬化症および 腎盂腎炎	15	肺腺がん (T2N2M1, Stage IV A)	9.5	肺炎、癌性リンパ管症	肺がん脳転移および肺非結核性抗酸菌症の合併あり、抗がん治療は行われず緩和ケアの方針となり当院紹介された。癌性リンパ管症、肺炎を合併し呼吸困難が生じた。

緒 言

近年、悪性腫瘍は透析患者の死因第3位となっており、2016年末の日本透析医学会統計調査では、死因の9.7%を占めている¹⁾。透析患者のがん治療は非透析患者の場合と大きく変わることはなく、外科的治療や薬物治療、放射線治療などが行われる。がん終末期では透析患者においても quality of life (QOL) の維持のために効果的な緩和ケアが求められる²⁾。また最近は、心不全などの非がん疾患患者に対しても緩和ケアの重要性が認識されている。

終末期透析患者において頻度が高く、苦痛が大きい症状として呼吸困難がある。呼吸困難を有するがん患者に対して、症状緩和のためのオピオイドの第一選択はモルヒネである³⁾。しかしモルヒネの活性代謝物であるモルヒネ-6-グルクロニド (M6G) は腎排泄性であり、かつ血液透析での除去率についての報告も結果がさまざまで、一般的に透析患者に対するモルヒネ投与は推奨されていない³⁾。一方、モルヒネ以外のオピ

オイドの一つであるオキシコドンは、中等度までの腎機能低下例(クレアチニンクリアランス 10 mL/min 以上)でも比較的安全に使用できると報告されている^{3,4)}。しかし透析を要する末期腎不全患者への使用についての報告は極めて少ない。

当院(シャローム病院)は、透析医療施設であり、かつ緩和医療施設でもあることから、終末期の透析患者を診療する機会が多い。今回われわれは、呼吸困難を訴えオキシコドンを投与した7例のがんおよび非がん疾患終末期血液透析患者の経過を後方視的に解析し、その有効性と安全性を報告する。

I. 方 法

対象は、2014年1月から2018年2月にシャローム病院で終末期を迎えた血液透析患者53症例の中で、呼吸困難に対してオキシコドンを経口(速放性製剤)あるいは持続皮下注射で投与した7症例である。過去にオピオイド使用歴がある患者は含まれていない。表1に患者背景を示す。平均年齢71.1±9.8歳(±標準偏

図 1 オキシコドン開始時の胸部 CT 画像

表 2 STAS-J「症状が患者に及ぼす影響」の 5 段階評価

スコア	症状
0	なし
1	時折の、または断続的な単一または複数の症状があるが、日常生活を普通に送っており、患者が今以上の治療を必要としない症状である。
2	中等度の症状。時に調子の悪い日もある。病状から見ると、可能なはずの日常生活動作に支障をきたすことがある。
3	たびたび強い症状がある。症状によって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障をきたす。
4	持続的な耐えられない激しい症状。他のことを考えることができない。

差), 透析歴 8.5 ± 9.9 年, 男性 6 例, 女性 1 例, 悪性腫瘍の合併は 5 例 (白血病 2 例, 肺がん 2 例, 膵がん 1 例) であった。この 5 例では, 終末期がん患者の短期的な生命予後を予測する指標である Palliative Prognostic Index はオキシコドン開始時に全例 6.5 点以上で, 予測される予後は 21 日以下の可能性が高いと考えられた^{5,6)}。非悪性腫瘍合併例の症例 A は認知機能低下, 長期臥床, 難治性褥瘡などから終末期となり, 症例 D は超高齢で老衰による終末期であった。また症例 F では膵がんの浸潤によるがん性疼痛も認めた。全例で呼吸困難の出現時に低酸素血症を認めており, オキシコドン投与開始前から酸素投与 (鼻カニュラもしくはマスク) が行われていたが, 呼吸困難の改善は得られていなかった。オキシコドンの投与経路は, 内服が可能な症例では経口投与から開始し, 内服が困難となった時点で持続皮下注射へ移行した症例が 2 例, 内服が困難で持続皮下注射での投与開始が 5 例であった。投与時間は投与開始から死亡に至るまでの時間である。図 1 に症例 C, F のオキシコドン開始時の胸部 CT 画像を示す。

呼吸困難の緩和の評価は Support Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J)⁷⁾ で評価した。STAS は, 緩和ケアにおける評価尺度の一つである。主要項目として「痛みのコントロール」, 「症状が患者に及ぼす影響」, 「患者の不安」などの 9 項目をそれぞれ 5 段階で評価する。本尺度は医師, 看護師など医療専門職による「他者評価」という方法をとるため, 患者に負担を与えることなく症状の評価ができるという利点がある。患者の主観の評価とは, ある程度の相関性が報告されており, STAS-J の信頼性と妥当性が検証されている。STAS-J の項目「症状が患者に及ぼす影響」はさまざまな症状に適用することが可能である。表 2 に STAS-J 「症状が患者に及ぼす影響」の 5 段階評価を示す。今回は, 全例同一スタッフ (医師 2 名: 栗屋・加藤) がオキシコドン投与前後に呼吸困難をこの 5 段階で評価し, 緩和の効果を定量的に比較した。オキシコドン開始後の STAS-J 評価は, オキシコドンの効果を見ながら徐々に増量し, 呼吸困難症状が一定で, かつ, 最も有効性が高い時点で施行した。

統計解析は Wilcoxon の符号付順位検定を用い, $p < 0.05$ を有意とした。統計解析は IBM SPSS ver 24.0 を用いた。なお本研究はシャローム病院倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 第 6 号)。

II. 結 果

オキシコドンの使用量は, 開始量 3.8 ± 0.2 mg/日, 最大量 19.7 ± 16.3 mg/日 (経口: 注射 = 4: 3 の換算, 注射量で表記, 平均 $\pm$ 標準偏差) であった。投与時間は 289.8 ± 395.7 時間 (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。STAS-J における評価では, 7 症例中 5 症例でオキシコドン開始後に呼吸困難の軽減を認め, Wilcoxon の

表 3 オキシコドン使用量および呼吸困難の緩和効果の結果

症例	開始時の酸素飽和度 と酸素投与量	開始量 (mg/日)	最大量 (mg/日) (CSI)	STAS-J (開始時)	STAS-J (開始後)	オキシコドン 投与時間(時)	オキシコドン 開始後の 透析有無	開始後の 透析期間 (日)	透析見合わせ 時期
A	92%, 4L	4.0 (CSI)	4	3	1	72	有	2	開始後 3日目
B	93%, 3L	3.6 (CSI)	7.2	3	2	43.5	無	無	開始後 2日目
C	90%, 8L	3.6 (CSI)	10.8	3	3	32.5	有	2	なし
D	98%, 2L	4.0 (CSI)	4	3	2	112.5	無	無	開始前
E	97%, 2L	5.0 (PO)	36	2	2	228	有	8	開始後 9日目
F	95%, 3L	4.0 (CSI)	48	2	1	1,231	有	51	なし
G	91%, 4L	5.0 (PO)	28	3	2	309	有	13	なし

CSI: 持続皮下注射, PO: 経口投与

符号付順位検定で統計学的に有意な改善が得られた(開始前 2.7 ± 0.5 , 開始後 1.9 ± 0.7 , 平均 $\pm$ 標準偏差 $p=0.034$). また全例で呼吸抑制などの有害事象を認めず安全に使用できた. オキシコドン投与後の酸素飽和度は透析施行などにより変動したが, 呼吸抑制による低下は認めなかった. また経過中に4例で維持血液透析の見合わせを行った. 見合わせの判断は, 患者と家族の意思による見合わせが3例, 全身状態不良による見合わせが1例であった. いずれも日本透析医学会の「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」に沿って対応を行った. 症例C, Eでは, オキシコドン投与により呼吸困難の軽減は得られず, 最終的にミダゾラムを用いた鎮静を要した.

表3にオキシコドン使用量および呼吸困難の緩和効果の結果を示す(CSI: 持続皮下注射, PO: 経口投与).

Ⅲ. 考 察

今回われわれは, がんおよび非がん疾患による終末期血液透析患者の呼吸困難に対してオキシコドンを少量から漸増して投与することで, 呼吸抑制など副作用の出現なく安全に症状の緩和が可能であったことを示した.

苦痛を和らげることでQOLの改善を図るアプローチである緩和ケアは, がん領域で広く行われているが, 近年は心疾患, 呼吸器疾患, 神経筋疾患, 腎疾患など, 非がん領域でも注目されている. 透析患者の高齢化に伴い, がんを合併する透析患者も多く, 透析見合わせ後も含めた終末期透析患者への緩和ケアの取り組みが課題となっている²⁾.

終末期の血液透析患者において, 呼吸困難は頻度の高い苦痛症状である. 最近香港から報告された, 透析見合わせを決定して緩和ケアを受けた末期腎不全患者

226人における後方視的観察研究では, 死に至る前の2週間にみられた最多の症状は, 呼吸困難(63.7%)であった⁸⁾.

日本緩和医療学会「がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016年版」³⁾では, がん患者の呼吸困難の緩和のためにモルヒネの全身投与が推奨されている. またモルヒネの全身投与が困難な場合に代替として, オキシコドンの全身投与を行うことが提案されているが, 終末期血液透析患者での記述はない.

モルヒネは肝臓で主にグルクロン酸抱合され, モルヒネ-3-グルクロニド(M3G)とM6Gに変換される. M6Gは鎮痛および鎮静作用を示すことが知られている. M3GとM6Gは殆どが腎で排泄されるため, 腎機能障害患者にモルヒネを投与するとM3GとM6Gが蓄積し, 悪心嘔吐, 呼吸抑制, 傾眠, 意識障害などの副作用が生じる危険が高まる. 腎不全患者や透析患者にモルヒネを投与し, 重篤な副作用が生じた症例は複数報告されており⁹⁻¹²⁾, 高度腎機能障害患者や透析患者では投与を避けるべきとされている^{3,4,13)}.

一方, オキシコドンは肝臓で代謝され, 主にノルオキシコドンとオキシモルフォンに変換される. 80%以上が薬理活性を持たないノルオキシコドンに代謝され, 活性代謝物であるオキシモルフォンは生成量が極めて少ないため, 中等度までの腎機能低下例でも比較的安全に使用できるとされる¹⁴⁾. また近年, 血液透析患者に対するオキシコドン投与の有効性と安全性が少数ながら報告されてきている^{12,15)}. さらに, オキシコドンとその代謝物は血液透析で一部除去されることが示されており, 血液透析と比較しオンラインHDF(血液濾過透析)で, より除去効率が高いことも明らかとなっている^{15,16)}.

日本緩和医療学会の「がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016年版」では, オキシコドン

の投与方法として、経口では呼吸困難時に速放性製剤 2.5~5 mg を頓用あるいは 10~20 mg/日の徐放性製剤などで開始し適宜増量とされ、また注射の場合は、呼吸困難時に 2~3 mg を静注または皮下注、あるいは 5~10 mg/日から持続静注または皮下注で開始し、適宜増量とされている。われわれは対象が透析患者で副作用の懸念もあったため、一般的な用量よりも減量して投与を開始した。血液透析患者へのオキシコドンの開始量として、既報での投与量およびわれわれの経験を踏まえると、持続皮下注射で 3.0~4.0 mg/日、経口で 5.0 mg/日(速放製剤 2.5 mg 頓用か速放製剤 2.5 mg/回を 12 時間おきに 2 回/日)が呼吸抑制などの副作用を起こさず、かつ有効と思われる。その後は呼吸困難の改善状況や、副作用が出現していないことを確認しながら増量を検討する必要がある。終末期の血液透析患者では経口服薬が困難になることが多く、かつ、できるだけ症状の変動が少ない安定した緩和効果を少量で得るためには、持続皮下注射がより有用であると思われる。透析患者に経口オキシコドン約 40 mg/日を投与した結果、呼吸抑制をきたした症例報告はあるが^{17,18)}、一方でより多量のオキシコドンを透析患者に投与し、副作用を認めなかった報告もある¹⁵⁾。最大投与量に関しては、今後の検討課題と考えられる。

本報告の限界として、前方視的な研究ではなく症例数も 7 例と少ないことがあげられる。さらに、オキシコドンおよびその代謝物の血中濃度の測定も行っていない。また呼吸困難の緩和の評価を STAS-J のみで行っており、Numerical Rating Scale (NRS) など患者の主観的指標による評価は行っていない。しかし終末期の患者では意識障害、せん妄を呈することもあり、主観的指標での評価は困難であることも多いと考えられる。

われわれが検索した範囲では、これまで本邦において終末期血液透析患者の呼吸困難の緩和におけるオキシコドンの有効性と安全性を複数の症例で定量的に検証した報告はなく、今回が初めての報告と考えられる。オキシコドンが終末期血液透析患者の呼吸困難の緩和に有効かつ安全であることが確立されれば、透析患者の緩和ケアの選択肢が広がるため、今後多施設における多数例での検討、および他の呼吸困難評価尺度での評価、検証が望まれる。

結 論

がんおよび非がん疾患による終末期血液透析患者の呼吸困難をオキシコドンの経口投与または持続皮下注

射で安全に緩和しえた。終末期血液透析患者の呼吸困難の緩和にオキシコドンが選択肢の一つになる可能性がある。

利益相反: 著者の申告すべき利益相反なし。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2016 年 12 月 31 日現在. 東京: 日本透析医学会, 2017.
- 2) 日本透析医学会. 維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 透析会誌 2014; 47: 269-85.
- 3) 日本緩和医療学会. がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン (2016 年版).
- 4) 日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014 年版).
- 5) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 128-33.
- 6) 日本緩和医療学会. 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン (2010 年版).
- 7) Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J). *Palliat Support Care* 2004; 2: 379-85.
- 8) Kwok AO, Yuen SK, Yong DS, Tse DM. The Symptoms Prevalence, Medical Interventions, and Health Care Service Needs for Patients With End-Stage Renal Disease in a Renal Palliative Care Program. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 952-8.
- 9) 石津隆, 山縣邦弘, 飯塚正, 他. Morphine 使用時に意識障害をきたした血液透析患者の 2 例 morphine-6-glucuronide 蓄積との関連から. 透析会誌 1995; 28: 357-61.
- 10) Conway BR, Fogarty DG, Nelson WE, Doherty CC. Opiate toxicity in patients with renal failure. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006; 332: 345-6.
- 11) Angst MS, Buhner M, Lotsch J. Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology* 2000; 92: 1473-6.
- 12) 和泉典子, 奥山慎一郎, 阿部和人, 石川大介, 鈴木聡. がん疼痛に対する硫酸モルヒネ徐放錠内服後に意識障害と呼吸抑制が遷延し長期のナロキソン投与を要した血液透析患者の 1 例. 癌と化学療法 2012; 39: 1295-9.
- 13) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.
- 14) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an

- open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 296-304.
- 15) Lee MA, Leng ME, Cooper RM. Measurements of plasma oxycodone, noroxycodone and oxymorphone levels in a patient with bilateral nephrectomy who is undergoing haemodialysis. *Palliat Med* 2005; 19: 259-60.
- 16) Samolsky Dekel BG, Donati G, Vasarri A, et al. Dialyzability of Oxycodone and Its Metabolites in Chronic Noncancer Pain Patients with End-Stage Renal Disease. *Pain Pract* 2017; 17: 604-15.
- 17) Foral PA, Ineck JR, Nystrom KK. Oxycodone accumulation in a hemodialysis patient. *South Med J* 2007; 100: 212-4.
- 18) Tran BW, Kohan LR, Vorenkamp KE. Postoperative oxycodone toxicity in a patient with chronic pain and end-stage renal disease. *A & A case reports* 2015; 4: 44-6.