

**2016 SCORE♦G Summer Seminar in KARUISAWA**

**便秘に負けない、苦しめない**

**「緩和ケアにおける便秘治療のエッセンス」**

**岐阜大学大医学部附属病院 薬剤部**

**石原 正志**

**2016.8.27**

*Department of Pharmacy, Gifu University Hospital*



# 本日の内容

1. 便秘を引き起こす原因
2. 便秘の現状(発現と対策)  
オピオイド鎮痛剤使用患者
3. 薬剤師による介入
4. 多施設共同研究
5. 下剤処方時の注意事項



# 便秘を引き起こす原因

食物繊維不足

運動不足

ストレス

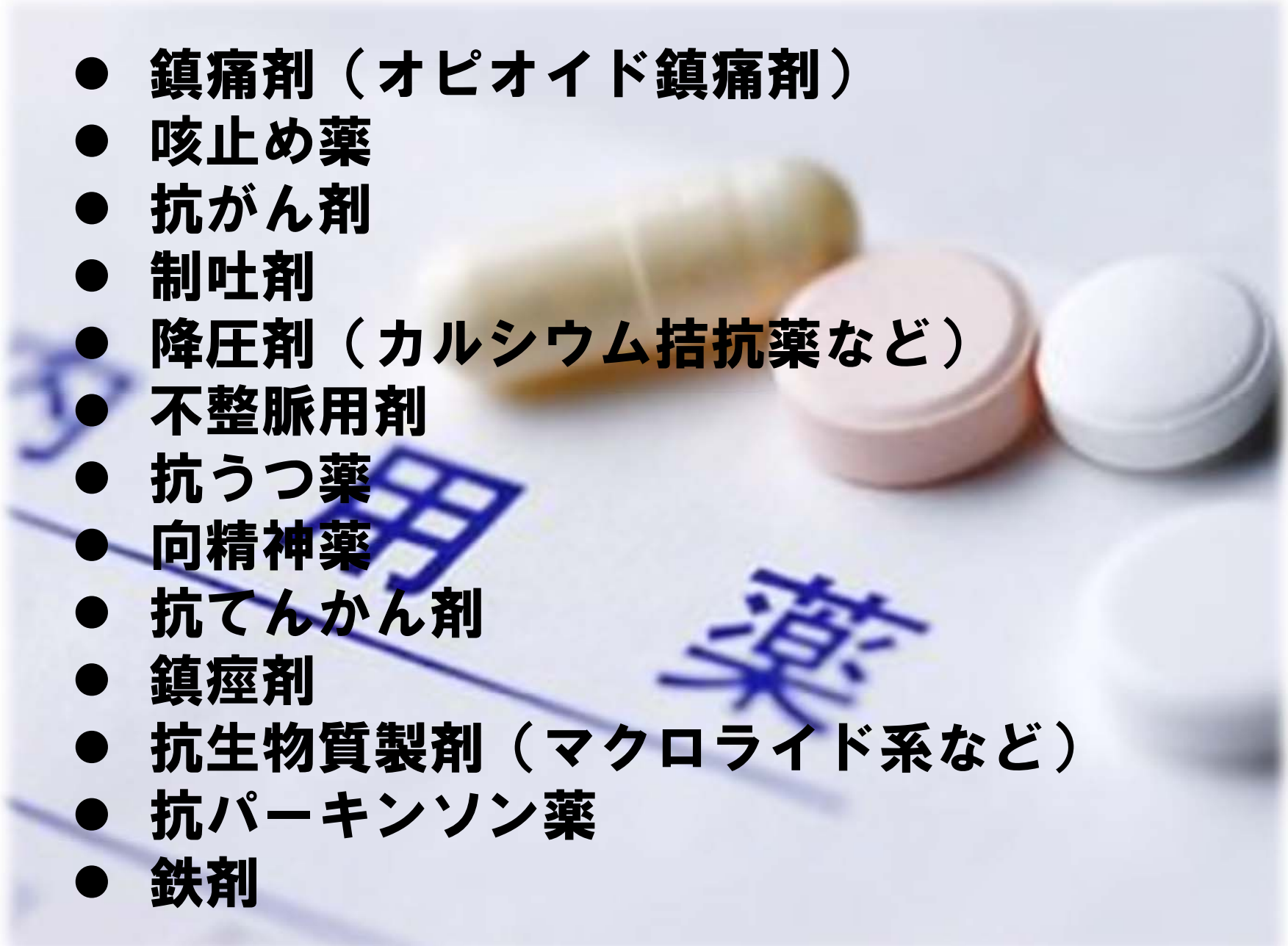
腸内環境の悪化

水分不足

病気

薬の副作用

# 薬の副作用による便秘

- 鎮痛剤（オピオイド鎮痛剤）
  - 咳止め薬
  - 抗がん剤
  - 制吐剤
  - 降圧剤（カルシウム拮抗薬など）
  - 不整脈用剤
  - 抗うつ薬
  - 向精神薬
  - 抗てんかん剤
  - 鎮痙剤
  - 抗生物質製剤（マクロライド系など）
  - 抗パーキンソン薬
  - 鉄剤
- 

# オピオイド鎮痛剤による副作用

## 便秘

ほぼ100%に発現



## 悪心・嘔吐

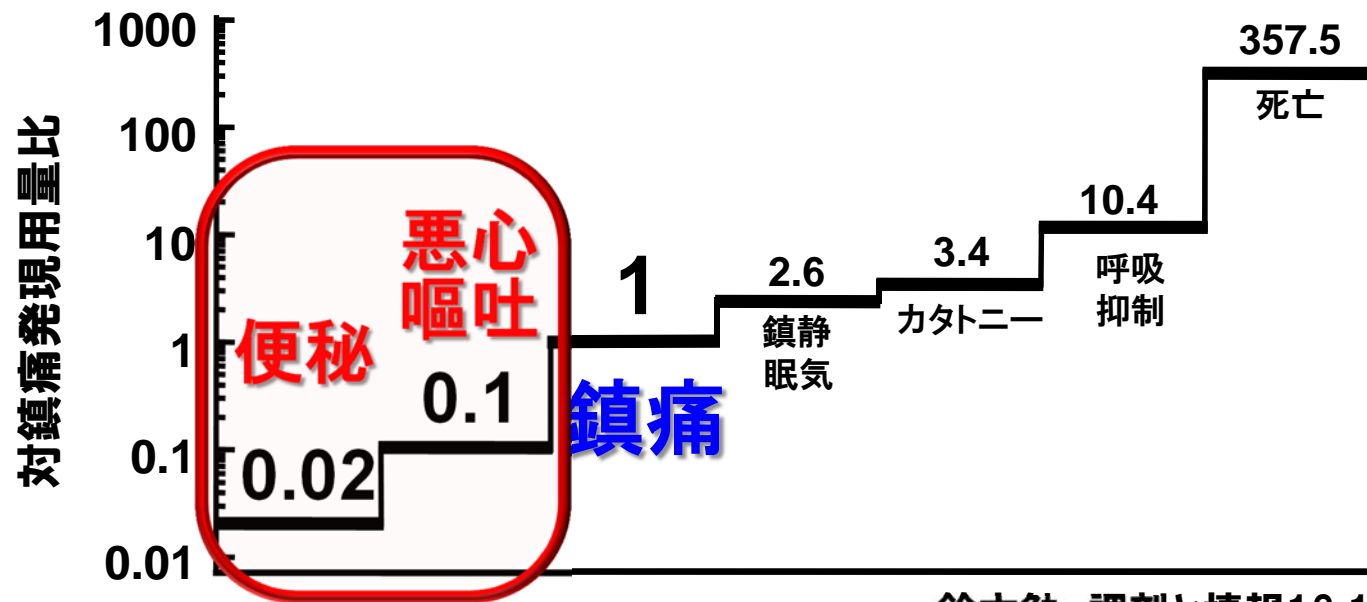
30~60%に発現



# オピオイドによる副作用

オピオイドの副作用として、便秘、悪心・嘔吐、眠気、せん妄、錯乱などがある。このうち、特に**便秘、悪心・嘔吐、眠気**はオピオイドの3大副作用といわれ、疼痛管理を行う場合には副作用対策が必要となる。

## 副作用発現用量の比較（副作用ラダー）



鈴木勉、調剤と情報13:12-15 (2007) より

### 便秘

鎮痛発現用量の1/50量で発現し、耐性が生じにくい ⇨ **継続的**

### 悪心・嘔吐

鎮痛発現用量の1/10量で発現し、耐性が生じやすい ⇨ **2週間程度で消失**

# 本日の内容

1. 便秘を引き起こす原因
2. **便秘の現状(発現と対策)**  
**オピオイド鎮痛剤使用患者**
3. 薬剤師による介入
4. 多施設共同研究
5. 下剤処方時の注意事項



# 便秘の現状(発現と対策)

どれくらいの患者さんにオピオイドが  
使用され、どれくらいの患者さんが  
便秘で困っているんだろう？





# 便秘の現状(発現と対策)

## 調査内容

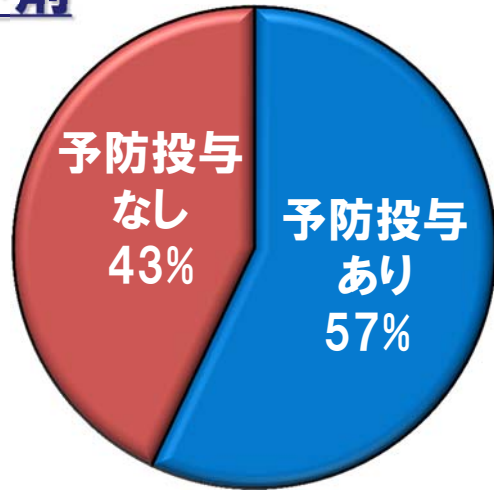
# オピオイド開始患者の副作用防止対策 実施状況および副作用発現状況



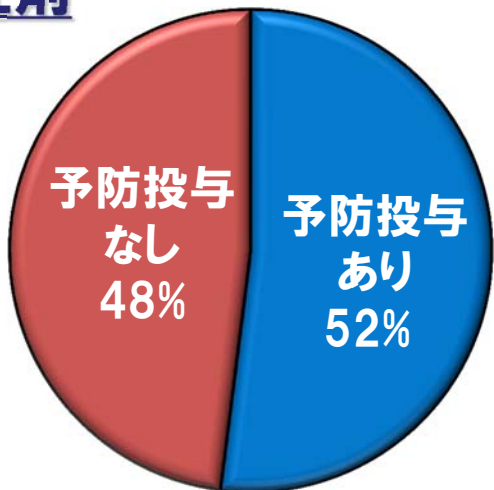
# オピオイドの副作用対策実施状況と発現率

## 予防投与実施状況

### 緩下剤



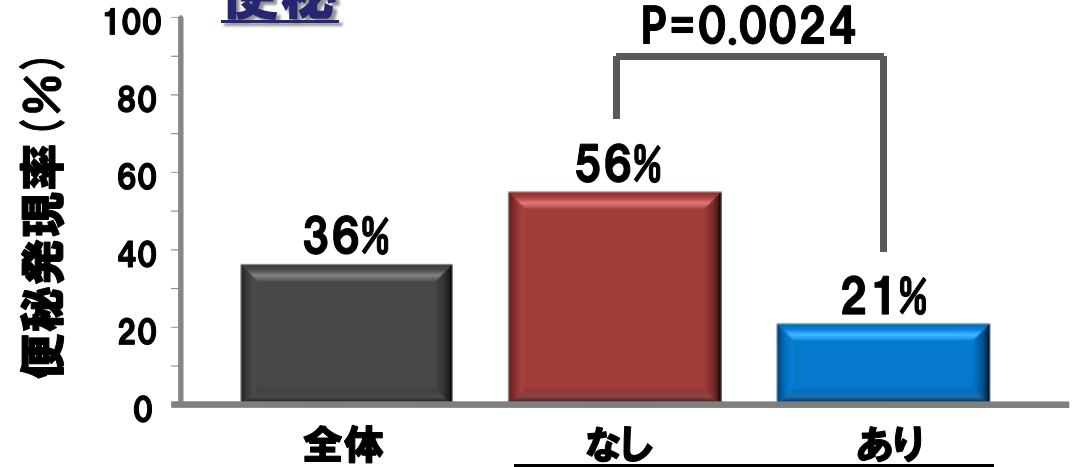
### 制吐剤



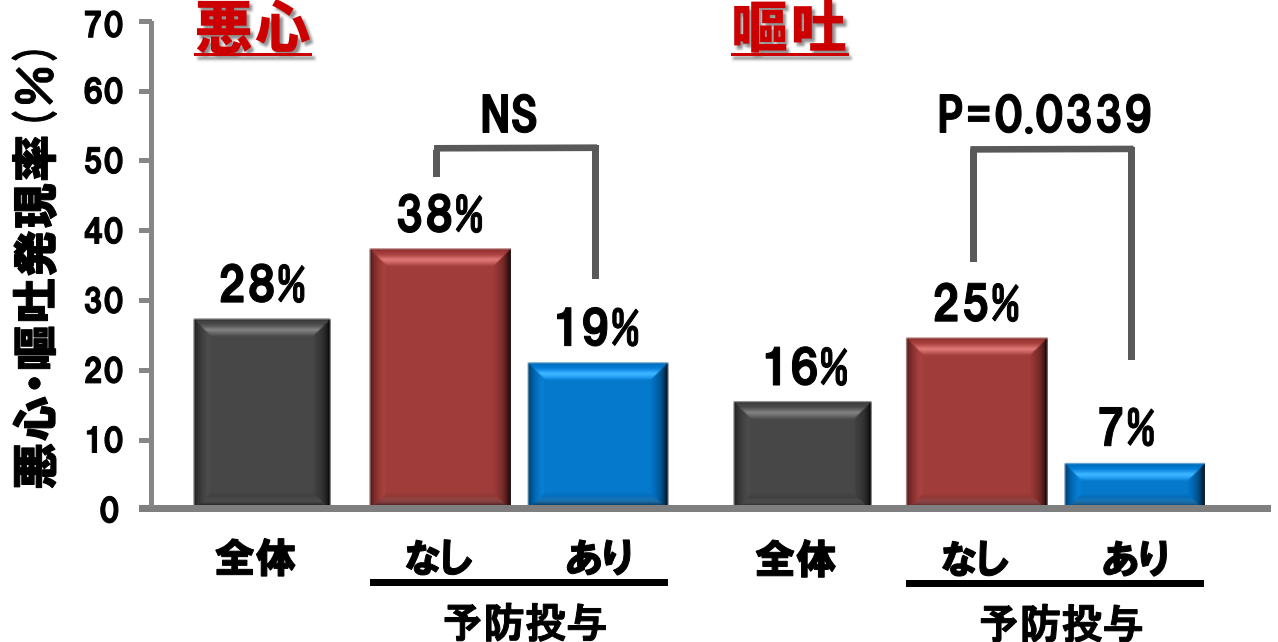
## 副作用発現状況

N=83

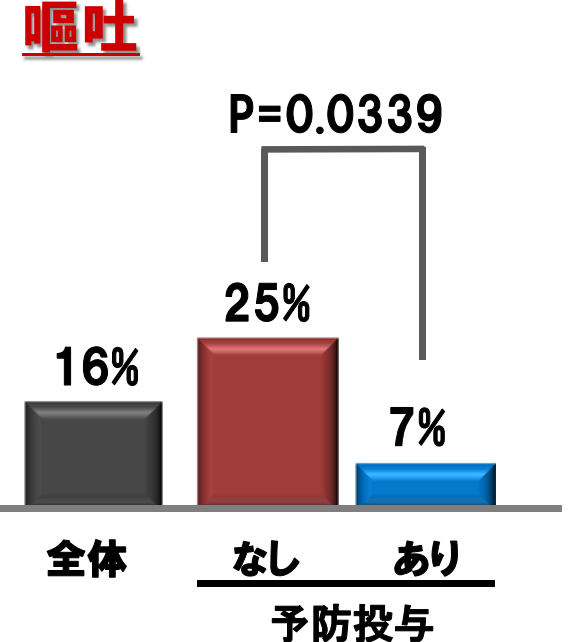
### 便秘



### 悪心



### 嘔吐



# 本日の内容

1. 便秘を引き起こす原因
2. 便秘の現状(発現と対策)  
オピオイド鎮痛剤使用患者
3. **薬剤師による介入**
4. 多施設共同研究
5. 下剤処方時の注意事項



# 薬剤師による副作用対策へのアプローチ

全診療科へのDIニュース配信

診療科カンファレンスでの説明

処方箋疑義照会の徹底

入院患者への服薬説明



# 薬剤師による積極的な介入による変化

## 調査内容

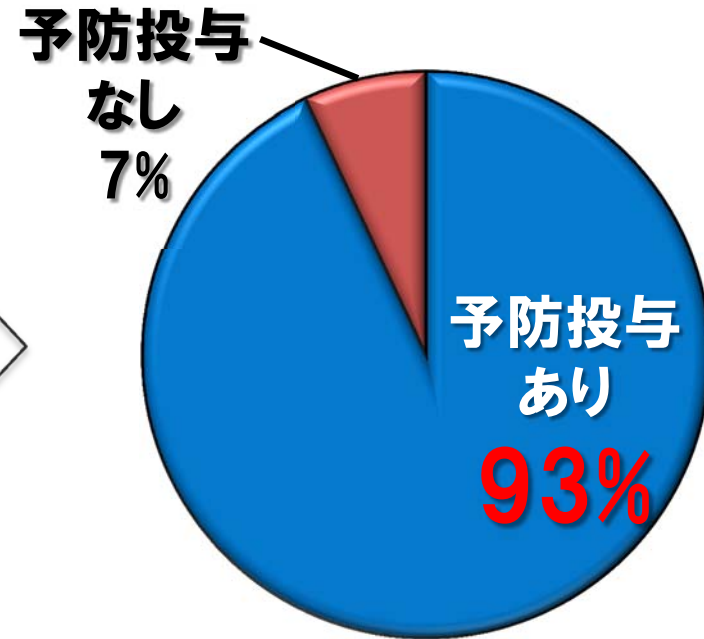
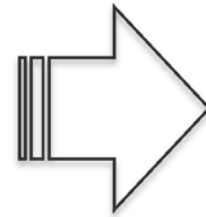
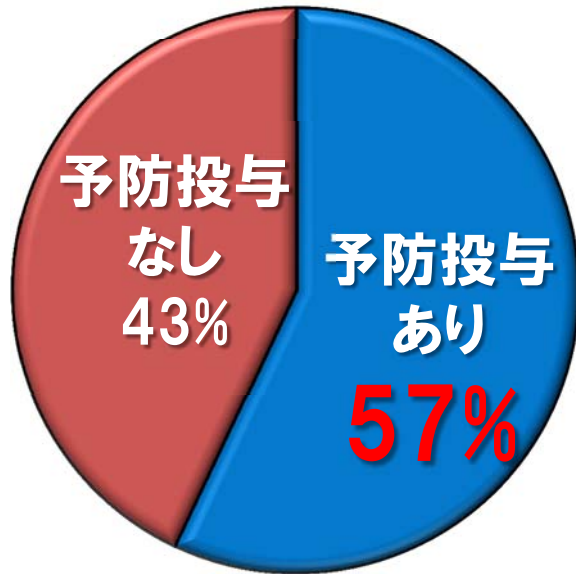
# オピオイド開始患者の副作用防止対策 実施状況および副作用発現状況



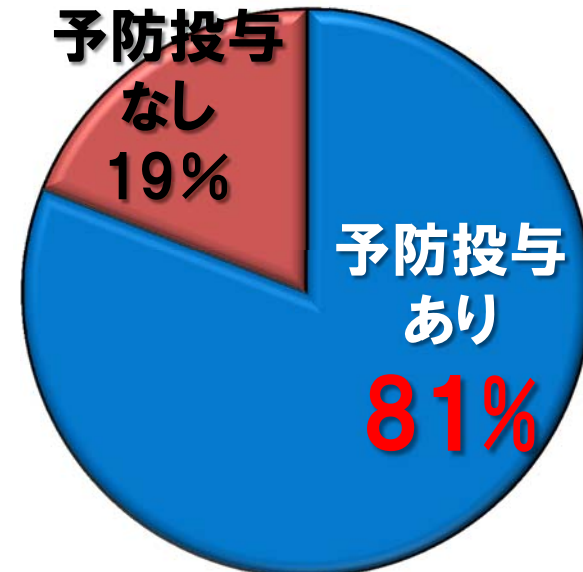
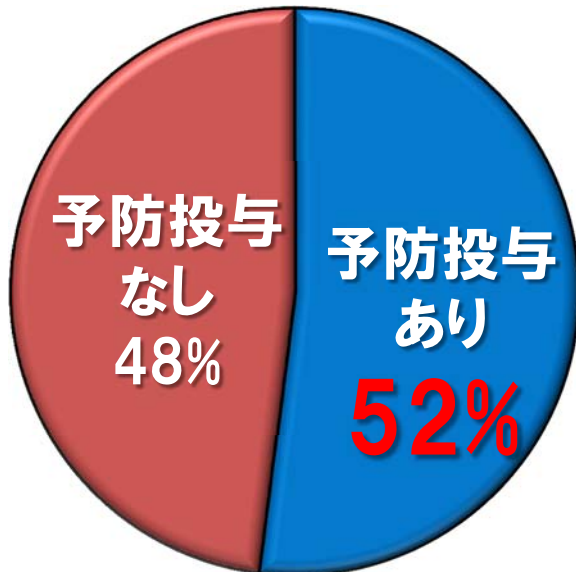
# 副作用対策へのアプローチによる変化

## 予防投与実施状況

### 緩下剤

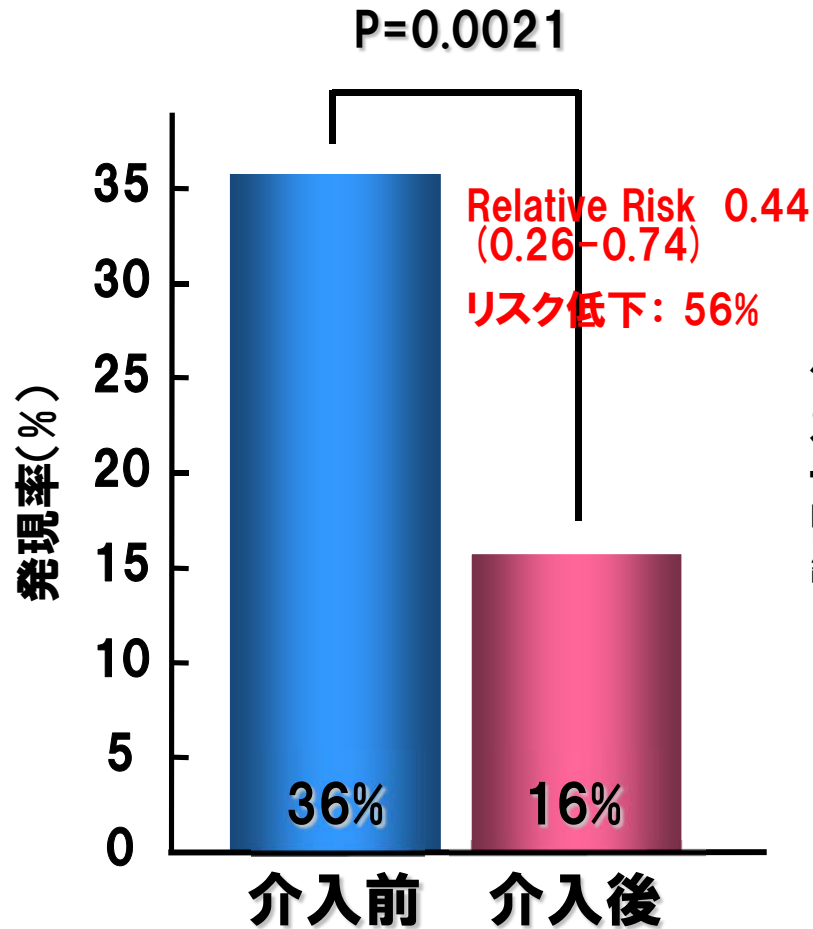


### 制吐剤

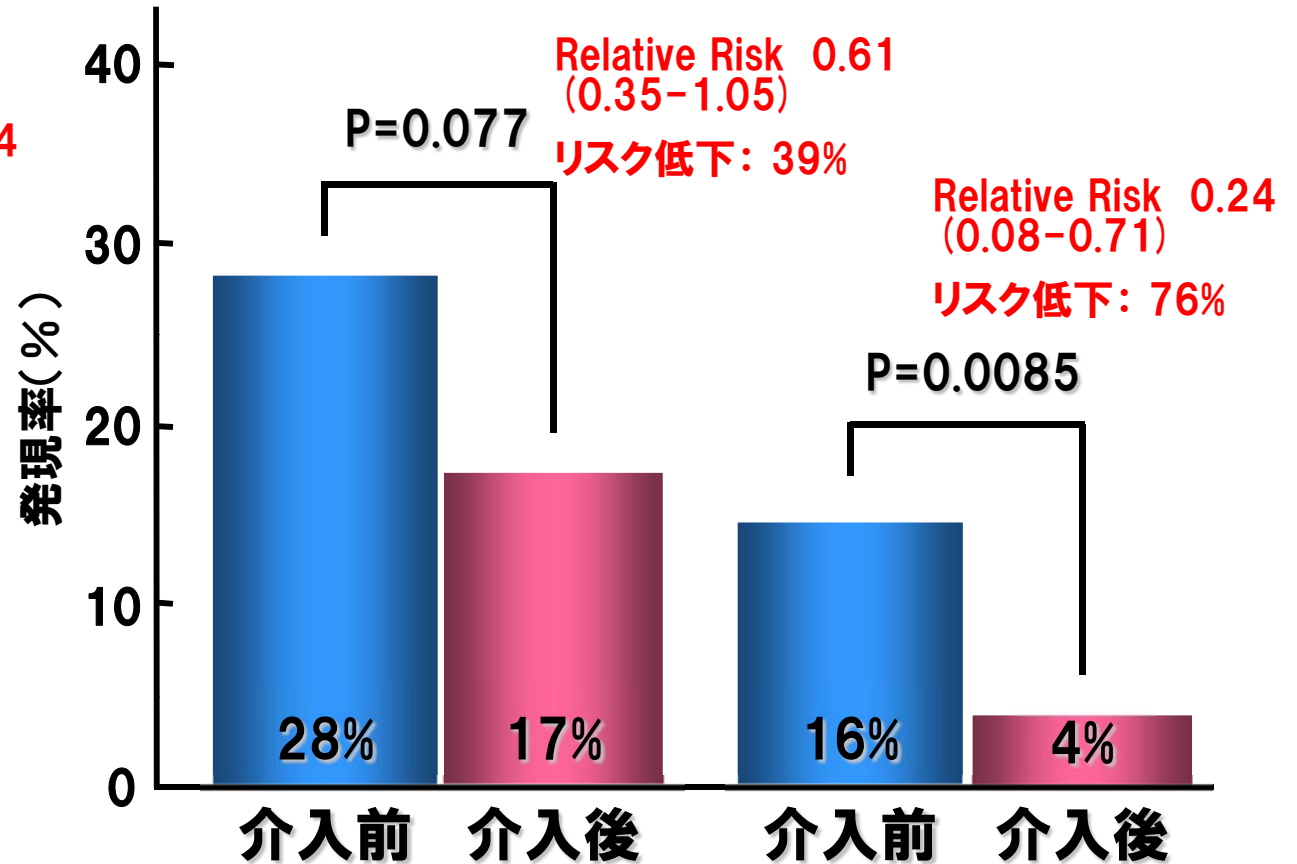


# 便秘・悪心嘔吐の発現率の変化

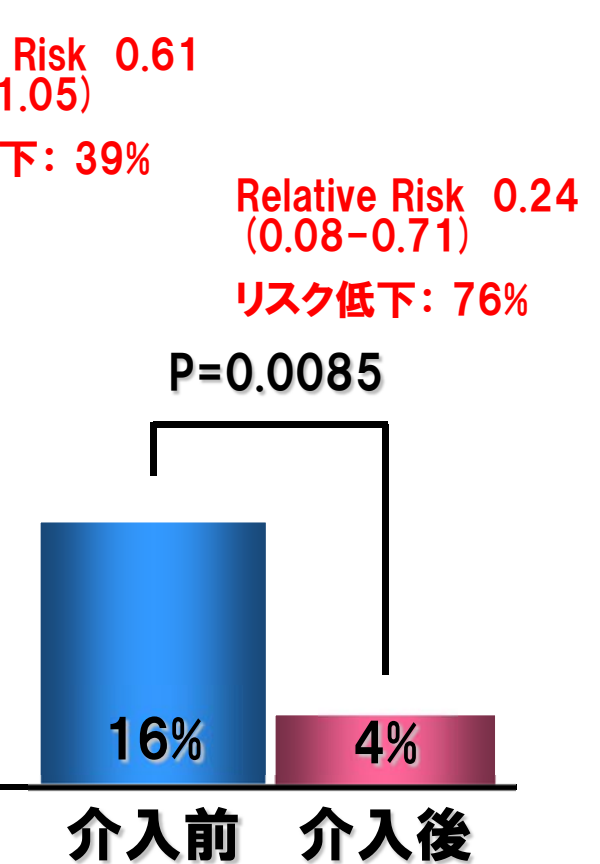
## 便秘



## 悪心



## 嘔吐



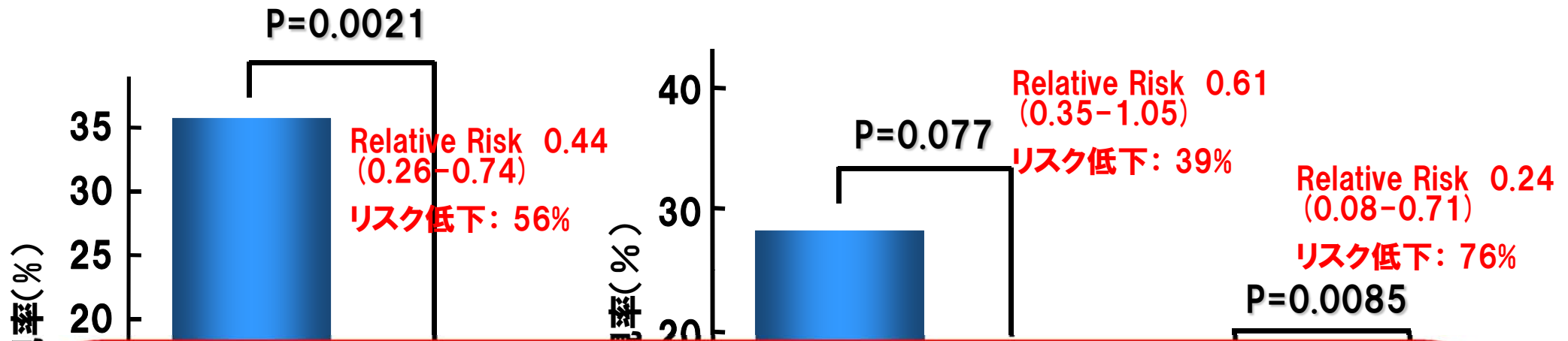
Fisher's exact probability test

# 便秘・悪心嘔吐の発現率の変化

## 便秘

## 悪心

## 嘔吐



オピオイドによる便秘、悪心・嘔吐対策をすることで、オピオイドによるこれらの副作用の発現率を低下させることができる。また、オピオイドの副作用に対しては、予防投与をする必要がある。



# 日本緩和医療学会によるガイドライン

## ▶ 臨床疑問 11

オピオイドを開始する時に、下剤を投与することは、投与しないことに比較して便秘を減少させるか？

### 推奨

オピオイドを開始する時に、下剤を投与することは、投与しないことに比較して便秘を減少させる根拠はない。

オピオイドを開始する時は、患者の排便状態について十分な観察を行い、水分摂取・食事指導や下剤の投与など便秘\*を生じないような対応を行う。

**1C** (強い推奨, とても低いエビデンスレベル)

## ▶ 臨床疑問 10

オピオイドを開始する時に、制吐薬を予防投与することは、投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させるか？

### 推奨

オピオイドを開始する時に、制吐薬を予防投与することが、投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させることを示す根拠はない。

オピオイドを開始する時は、悪心・嘔吐について十分な観察を行い、悪心時の頓用として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておく。悪心・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与する。患者の状態によっては、オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期的に投与してもよい。

**1C** (強い推奨, とても低いエビデンスレベル)

がん疼痛の  
薬物療法に関する  
ガイドライン

2014年版

編集 特定非営利活動法人日本緩和医療学会 JSPM  
緩和医療ガイドライン委員会

金原出版株式会社




# 日本緩和医療学会によるガイドライン

## ▶ 臨床疑問 11

オピオイドを開始する時に、下剤を投与することは、投与しないことと比較

患者の状態を把握し、必要に応じ緩下剤や制吐剤の処方を行うことを推奨。但し、緩下剤や制吐剤の予防投与に関するエビデンスはないという理由により、緩下剤や制吐剤を定期的に処方することについては、積極的な推奨はしていない。



時の頓用として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておく。悪心・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与する。患者の状態によっては、オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期的に投与してもよい。

**1C** (強い推奨, とても低いエビデンスレベル)

# 多施設共同研究の立ち上げ

オピオイドを開始する時に、緩下剤、制吐剤を投与することが、投与しないことに比較して便秘もしくは嘔気・嘔吐を減少させるか否かを明確にするためのエビデンスが必要

全国で実施する多施設共同研究が必要

J-RIGID Study Group を発足



Japan-Relief of Opioid-Induced GastroIntestinal Dysfunction

# 本日の内容

1. 便秘を引き起こす原因
2. 便秘の現状(発現と対策)  
オピオイド鎮痛剤使用患者
3. 薬剤師による介入
4. **多施設共同研究**
5. 下剤処方時の注意事項



# J-RIGID study 参加施設

## 岐阜県

	施設名	有効症例数
1	岐阜大学病院	79
2	岐阜市民病院	28
3	大垣市民病院	24
4	高山赤十字病院	20
5	岐阜県総合医療センター	16
6	長良医療センター	15
7	岐阜社会保険病院	14
8	松波総合病院	13
9	羽島市民病院	11
10	坂下病院	10

## 岡山県

	施設名	有効症例数
1	岡山大学病院	35
2	倉敷中央病院	29
3	岡山医療センター	20
4	川崎医科大学病院	9
5	倉敷成人病センター	11
6	津山中央病院	10
7	水島協同病院	5
8	倉敷中央病院	1
9	岡山赤十字病院	7
10	岡山済生会病院	14

解析可能であった症例  
619症例

## 福岡県

1	九州大学病院	36
2	九州中央病院	59
3	九州厚生年金病院	20
4	産業医科大学病院	12
5	九州がんセンター	22
6	浜の町病院	10
7	福岡大学病院	10
8	福岡徳洲会病院	6

## 愛媛県

1	愛媛大学病院	7
2	松山赤十字病院	19
3	四国がんセンター	14
4	宇和島社会保険病院	6
5	宇和島病院	6
6	住友別子病院	5
7	松山市民病院	1

総計

# 試験方法

## 【対象患者】

- 2009年1月から2010年8月の期間に強オピオイド鎮痛薬が新規に内服処方された18歳以上の進行がん入院患者。ただし、鎮痛薬投与開始 7日間における投薬状況、副作用発現状況が把握できた患者に限る。

## 【除外基準】

- 鎮痛薬投与10日前から観察期間中に抗がん剤投与や放射線照射が施行
- 調査開始7日前から調査期間に外科的手術が施行
- 既に緩下剤や制吐剤を服用
- 鎮痛薬服用開始時に既に便秘や下痢の症状あり
- 脳腫瘍等、器質的障害による悪心、嘔吐あり
- 全身状態不良(PSが 3 もしくは 4)

## 【調査期間】

- 強オピオイド鎮痛薬が新規に処方された日から 7日間

## 【副作用判定基準】

- **便秘**：鎮痛薬服用後 7日間において排便があった日が 3日未満、かつ連続して 3日間以上排便なし
- **悪心・嘔吐**：症状の有無（有害事象共通用語規準v3.0によるグレード分類）

# 試験デザイン(レトロスペクティブ研究)

**対象:内服強オピオイド鎮痛薬が新規に処方となった患者**

**4県35施設から720人のデータ収集**

101人分のデータ除外

- ◆ 22人:1日投与量がモルヒネ換算で 10mg未満
- ◆ 30人:フェンタニル貼付剤使用
- ◆ 49人:全身状態不良(PS=3,4)

**619人(35施設)のデータを対象として解析**

619人のデータを1つにまとめ、一括解析  
【一括解析】

- 副作用対策実施率
- 副作用発現率
- 副作用発現オッズ比
- 要因解析

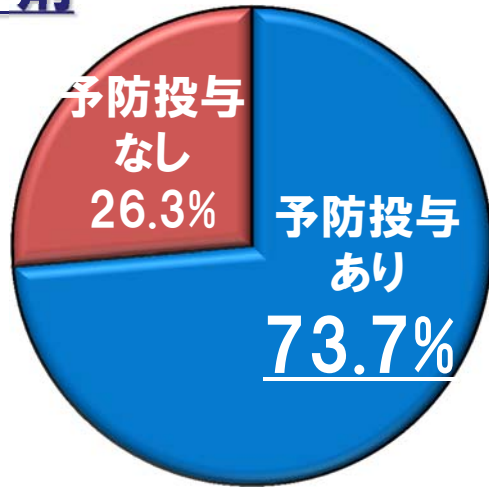
各施設での結果(副作用対策実施率、副作用発現率、副作用発現オッズ比)についてのまとめとメタアナリシス

対象施設:16人以上の報告があった14施設

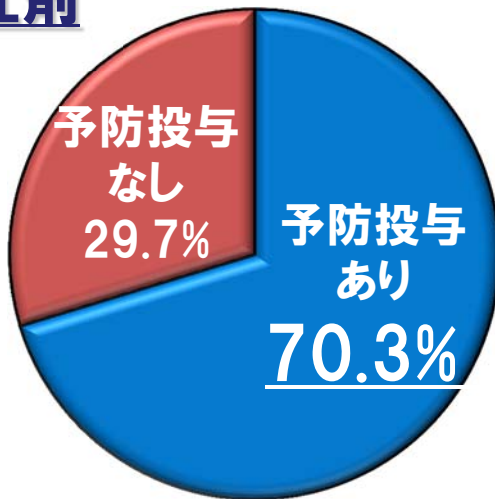
# オピオイドの副作用対策実施状況と発現率

## 予防投与実施状況

### 緩下剤

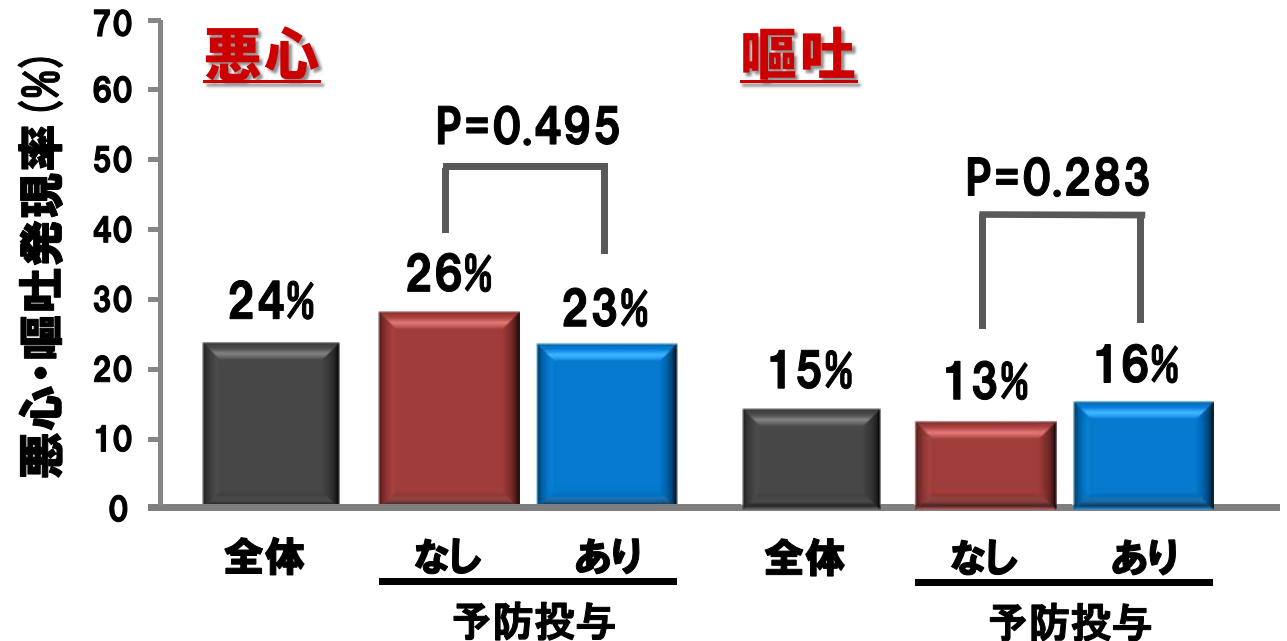
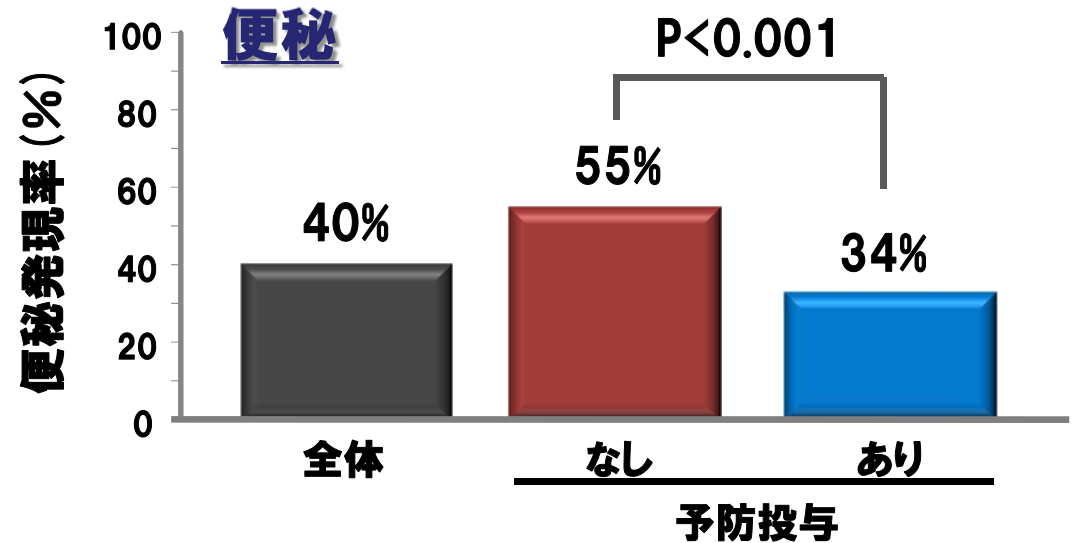


### 制吐剤



## 副作用発現状況

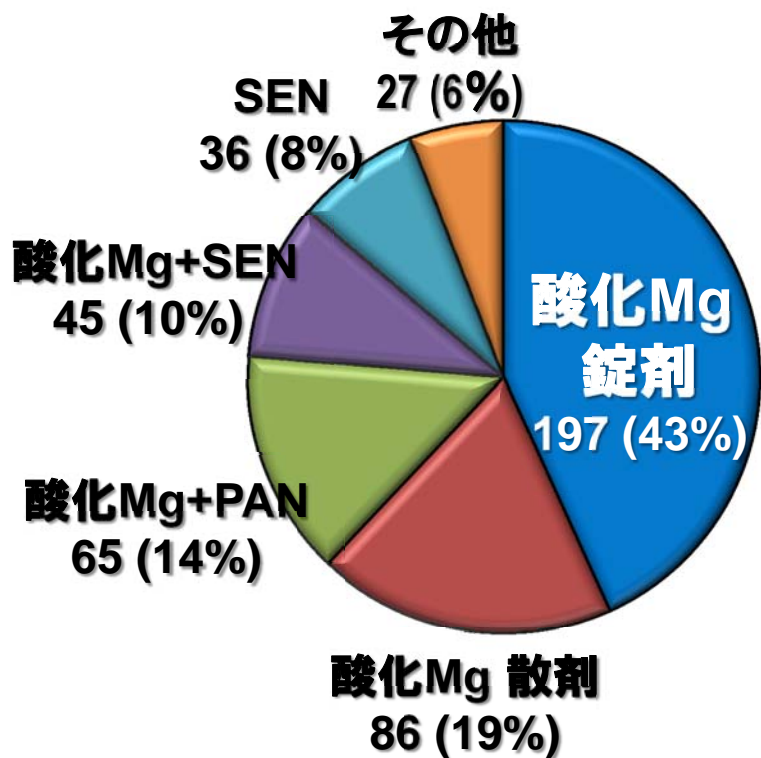
N=619



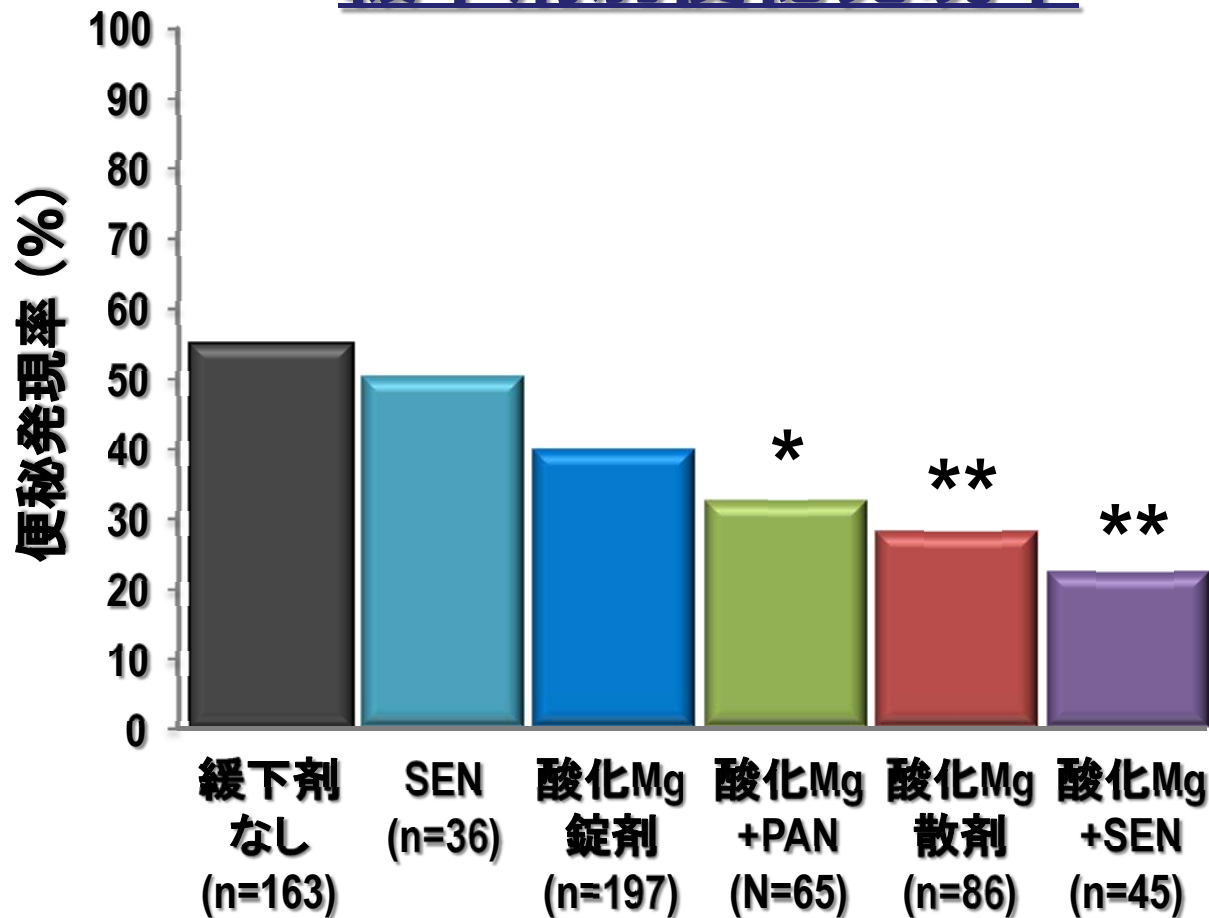


# 緩下剤処方内容と便秘発現率の関係

## 緩下剤処方内容



## 緩下剤別便秘発現率

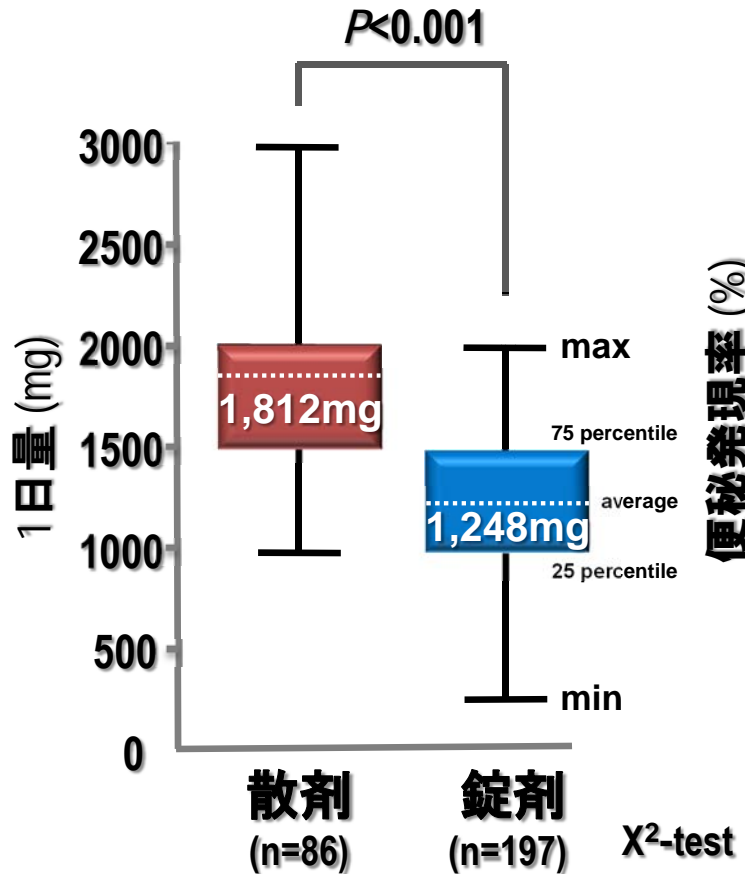


SEN: センノシド(プルゼニド・アローゼン etc.)、PAN: パンテチン、酸化Mg: 酸化マグネシウム

\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs no pretreatment Kruscal-Wallis, Scheffe test

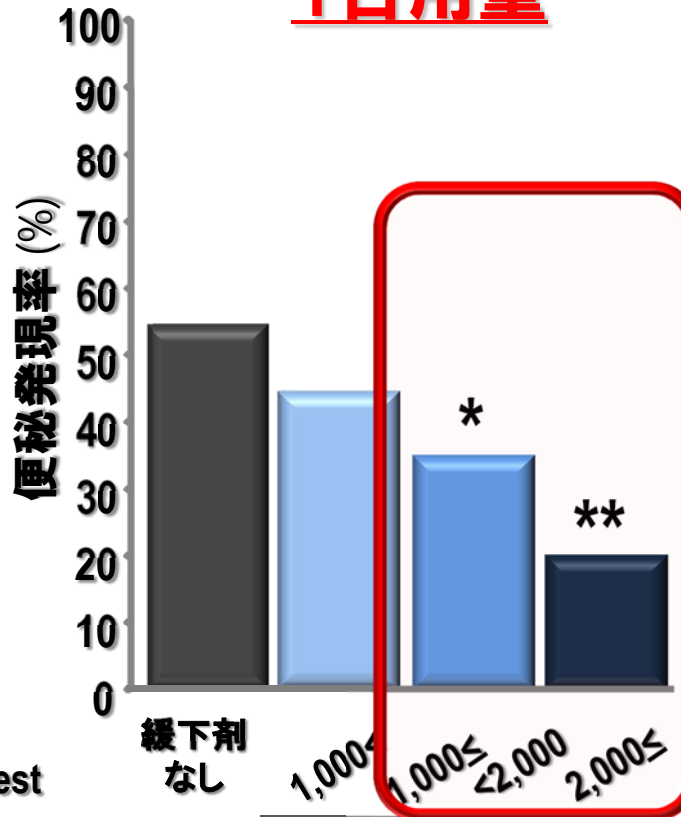
# 酸化マグネシウムにおける錠剤と散剤の 用量比較および効果の用量依存性

## 散剤／錠剤の用量比較

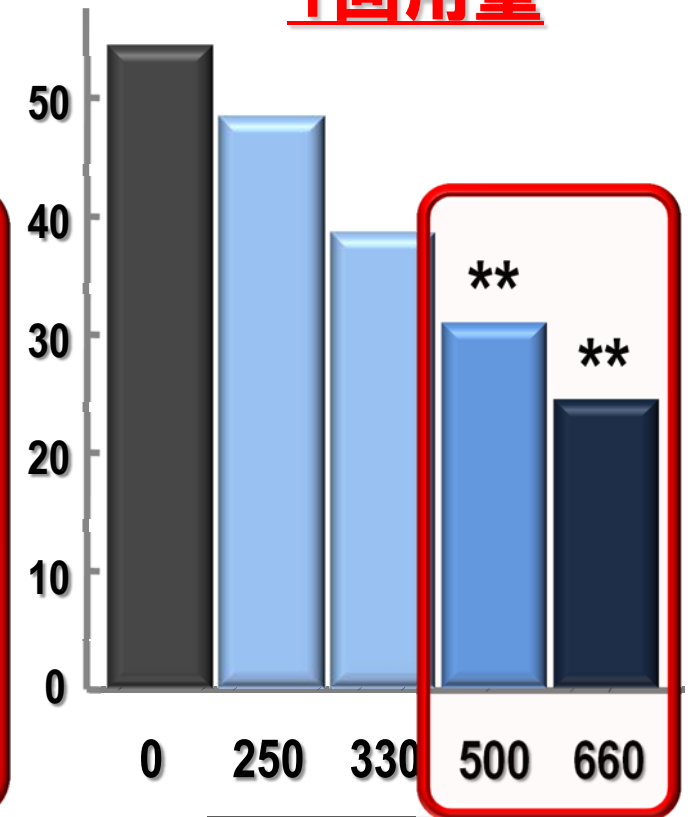


## 用量依存的便秘抑制効果

### 1日用量



### 1回用量



### 1日用量 1,000mg未満

錠剤：197人中116人(59%)

うち 330mgx3 処方が 44%

散剤：86人中0人

MgO 1日用量(mg/day)

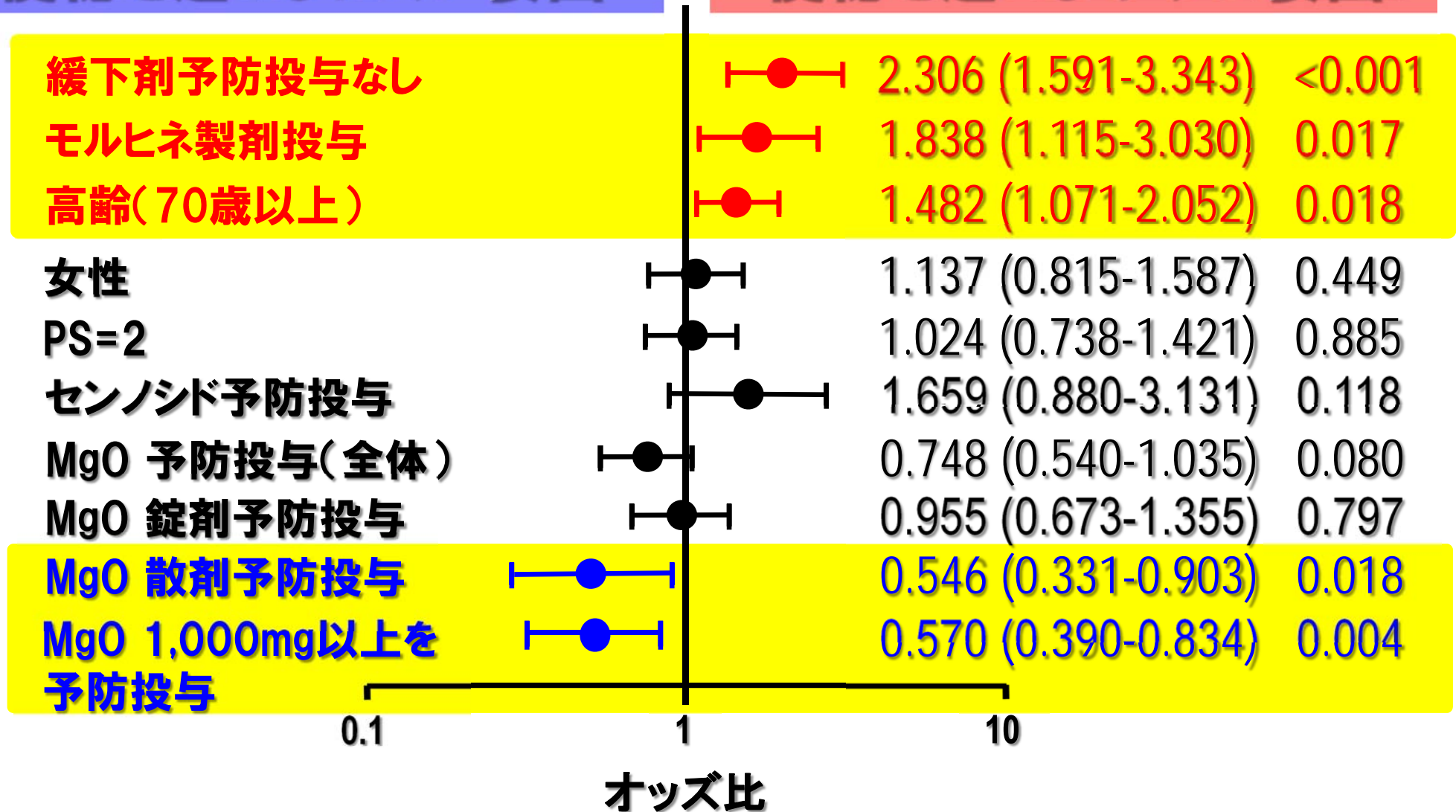
MgO 1回用量(mg)

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.001$  vs no pretreatment Kruskal-Wallis, Scheffe test

# 内服強オピオイド鎮痛薬による便秘発現 に影響を及ぼす要因解析

便秘を起こしにくい要因

便秘を起こしやすい要因



# 内服強オピオイド鎮痛薬による悪心・嘔吐発現 に影響を及ぼす要因解析

悪心嘔吐を起こしにくい要因

悪心嘔吐を起こしやすい要因

**悪心**

**女性**

高齢(70歳以上)

PS=2

モルヒネ製剤投与

制吐剤予防投与なし



1.530 (1.050-2.229) 0.027



1.181 (0.814-1.713) 0.381



0.892 (0.611-1.303) 0.554



1.555 (0.904-2.675) 0.111



1.149 (0.771-1.714) 0.495

0.1

1

10

**嘔吐**

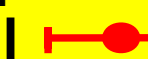
**女性**

高齢(70歳以上)

PS=2

モルヒネ製剤投与

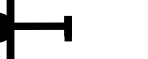
制吐剤予防投与なし



1.963 (1.256-3.068) 0.003



1.187 (0.761-1.851) 0.450



0.918 (0.584-1.445) 0.713



1.672 (0.900-3.107) 0.104



0.758 (0.456-1.258) 0.284

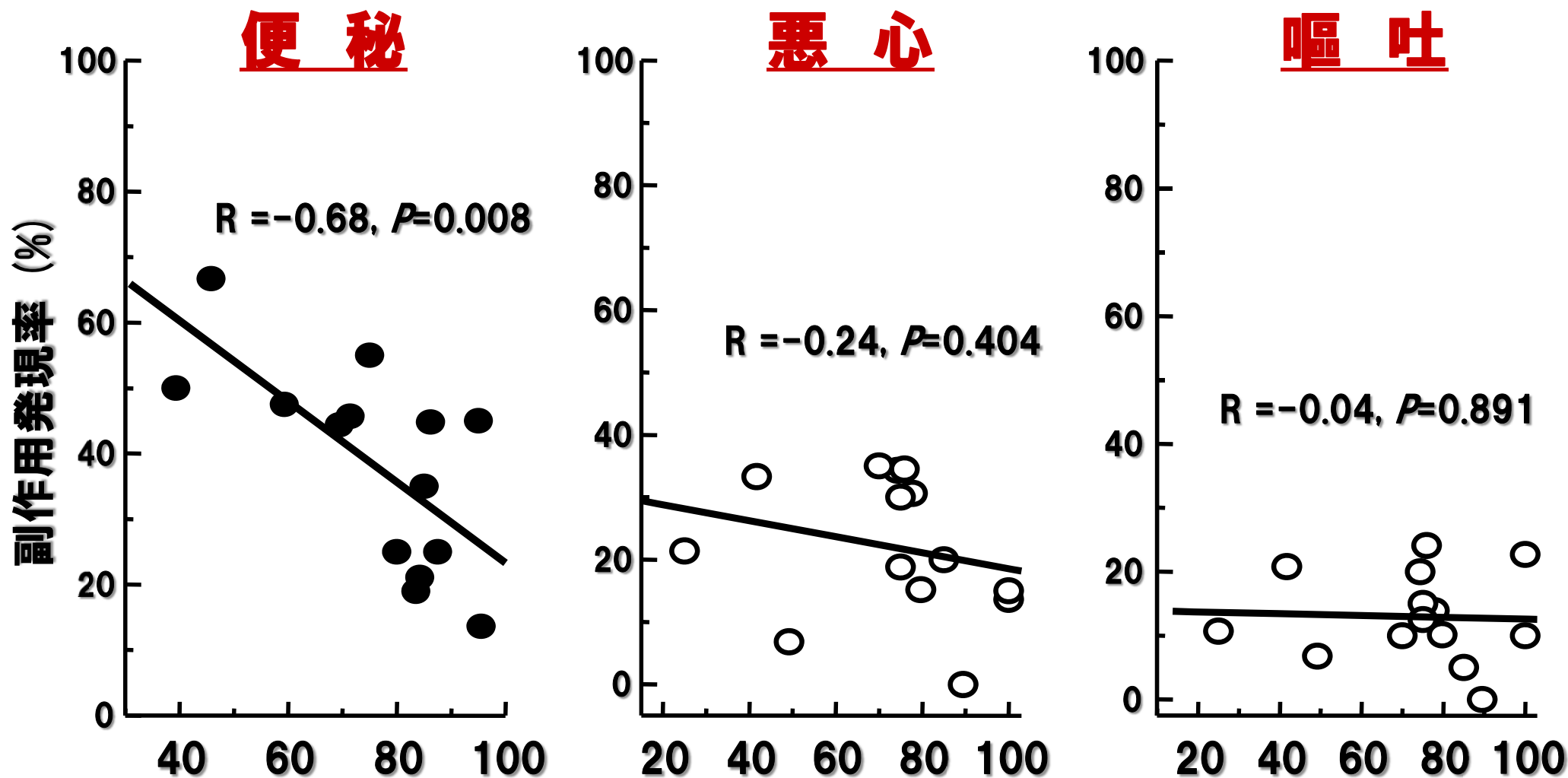
0.1

1

10

オッズ比

# 施設毎の緩下剤および制吐剤予防投与 実施状況と副作用発現率との関係

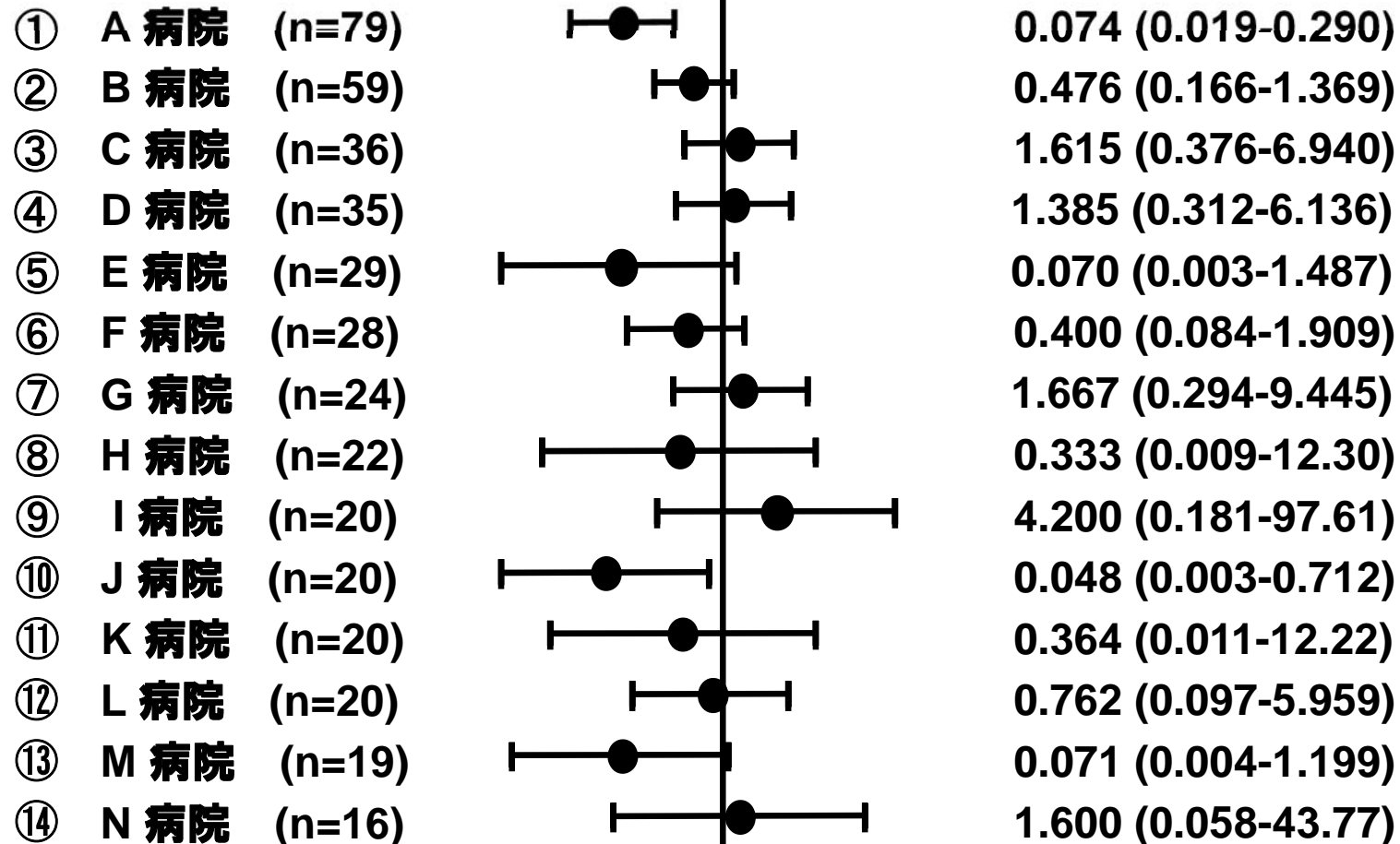


緩下剤もしくは制吐剤予防投与実施率 (%)

# 施設毎の緩下剤予防投与時の便秘発現のオッズ比についてのメタアナリシス結果

便秘を起こしにくい

便秘を起こしやすい



全体 (n=427)

◆

0.469 (0.231-0.955) P=0.037

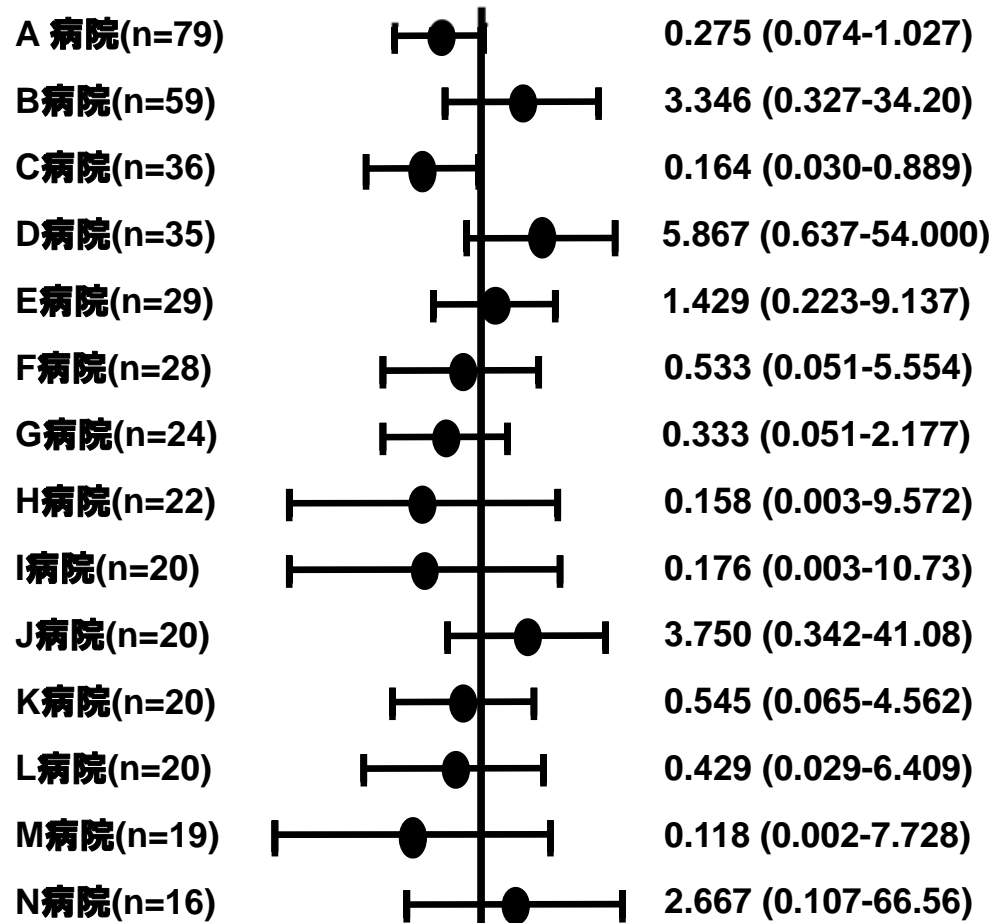
10<sup>-3</sup> 10<sup>-2</sup> 10<sup>-1</sup> 1 10<sup>1</sup> 10<sup>2</sup> 10<sup>3</sup>

オッズ比

DerSimonian-Laird 法

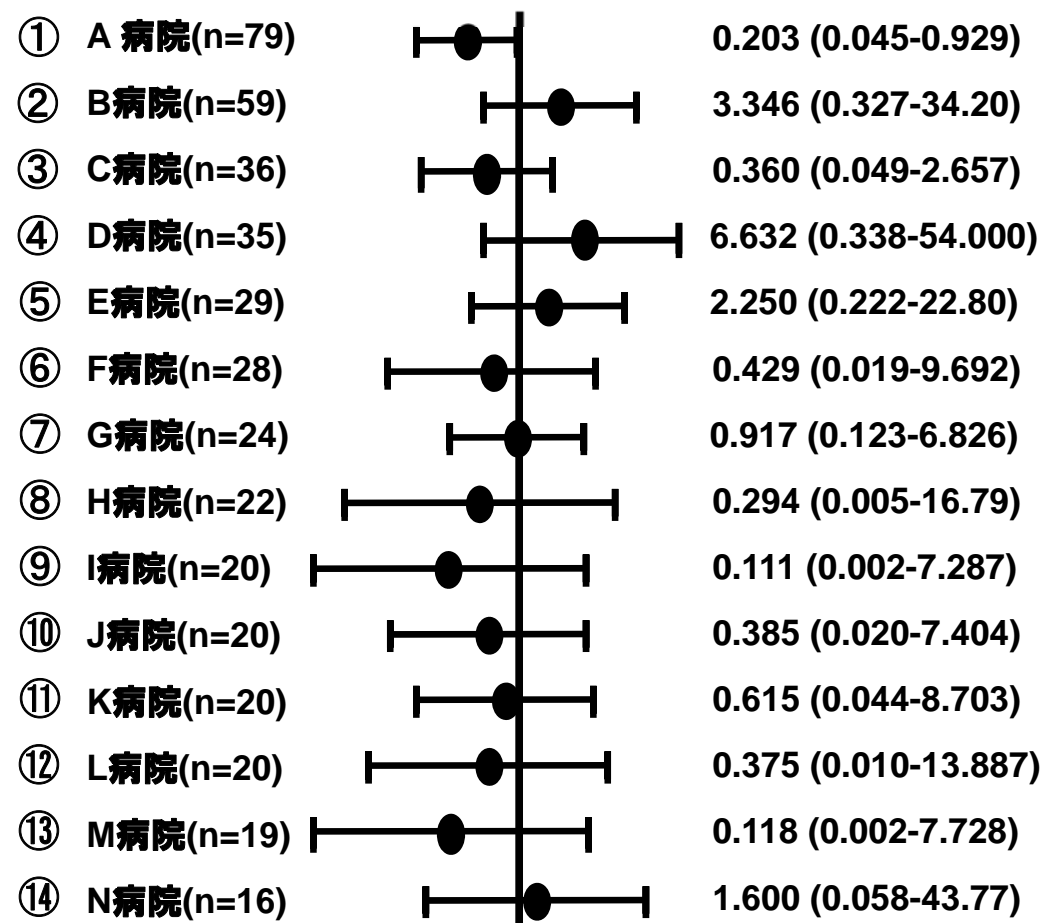
# 施設毎の制吐薬予防投与時の悪心・嘔吐発現のオッズ比についてのメタアナリシス結果

## 悪心



オッズ比

## 嘔吐



オッズ比

P=0.441

P=0.414

# 本日の内容

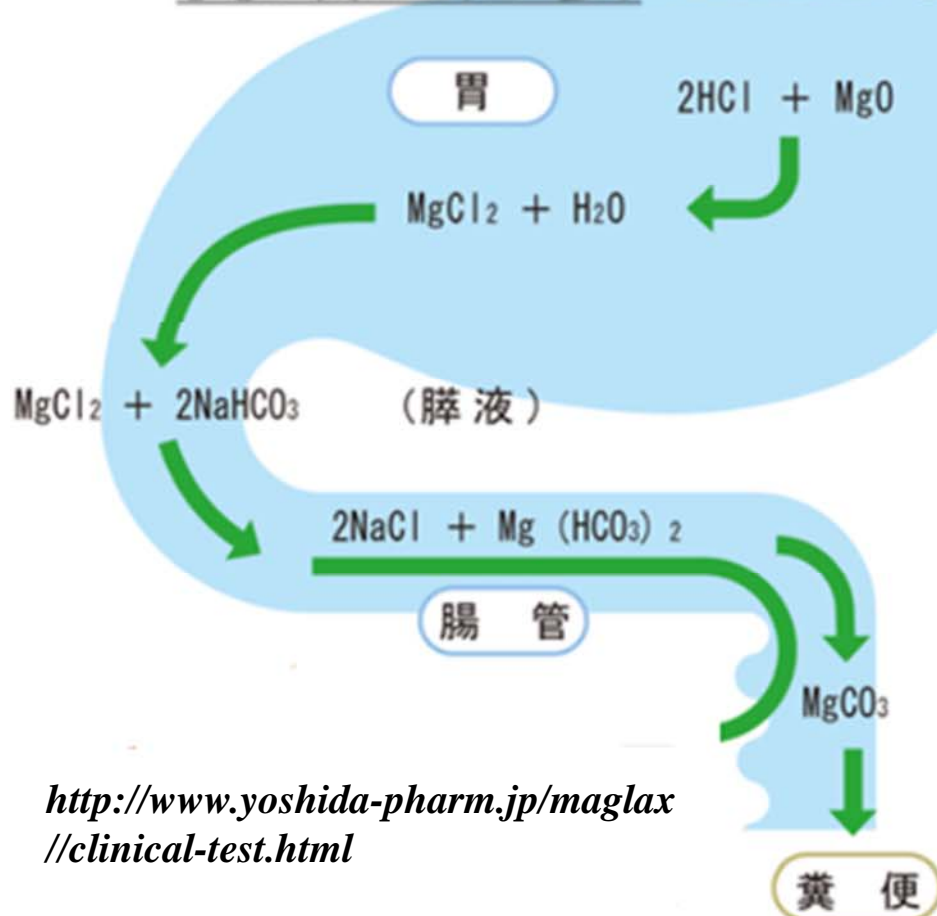
1. 便秘を引き起こす原因
2. 便秘の現状(発現と対策)  
オピオイド鎮痛剤使用患者
3. 薬剤師による介入
4. 多施設共同研究
5. 下剤処方時の注意事項





# 酸化マグネシウムの緩下作用

通常、酸化マグネシウムが緩下作用を発揮するためには  
**胃酸が必要**であると考えられている。



胃酸 (HCl) を中和することにより  
制酸作用を示す



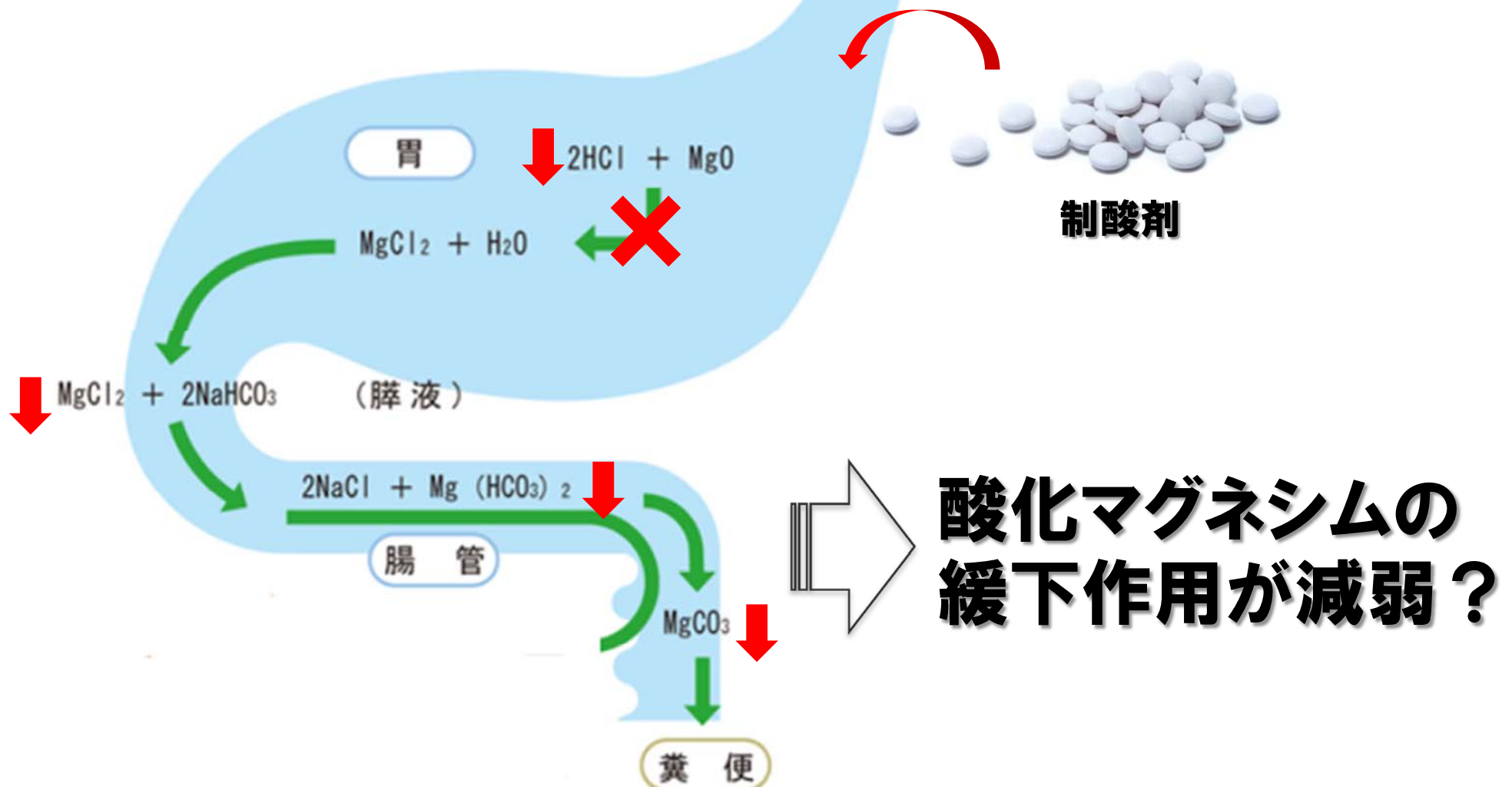
難吸収性の**重炭酸塩**又は**炭酸塩**  
になることで緩下剤としての効果を  
発揮する

<http://www.yoshida-pharm.jp/maglax//clinical-test.html>

浸透圧維持のため腸管から水分を奪い、腸管内容物を軟化させることにより緩下作用を示す。

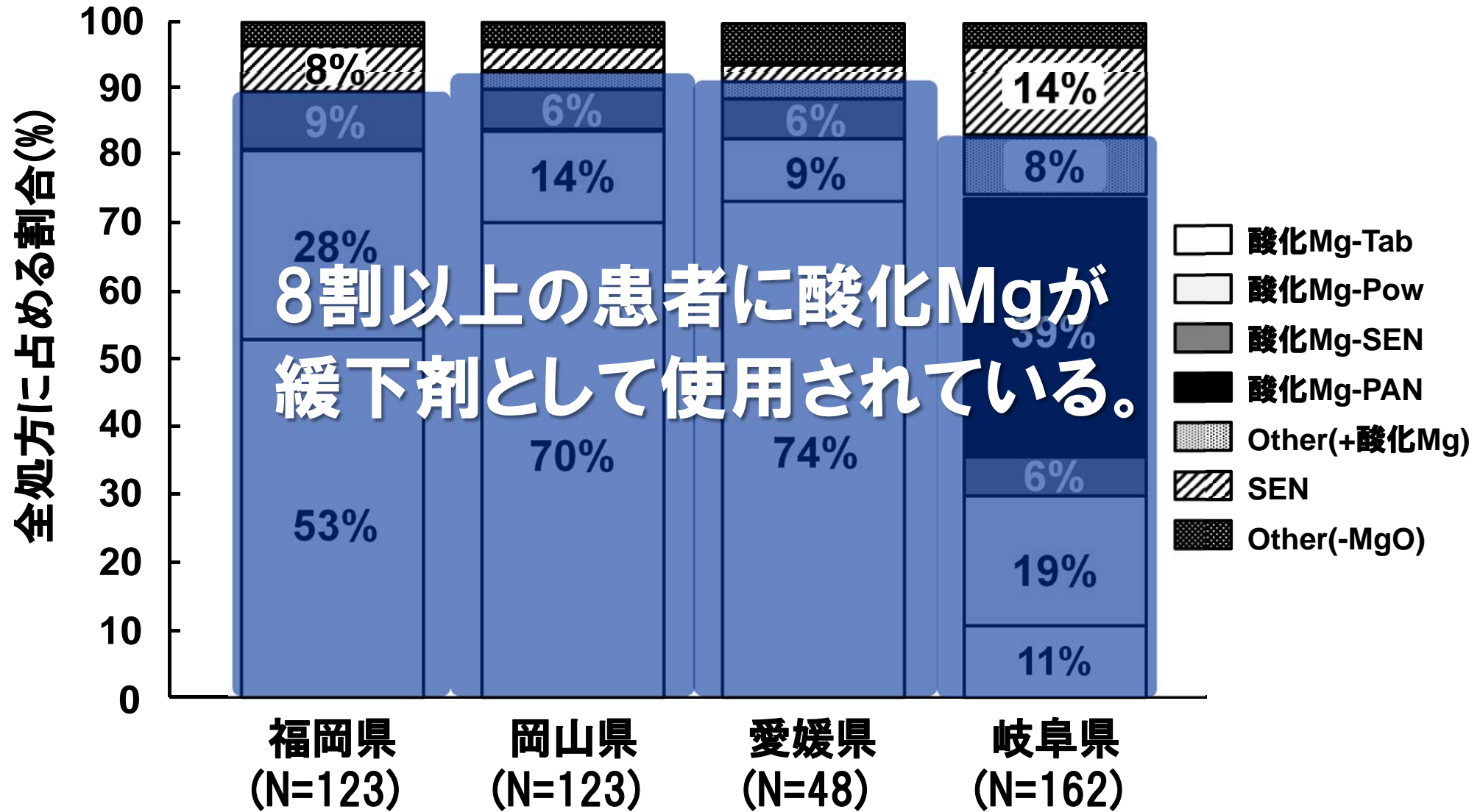
# 制酸剤と酸化マグネシウムの相互作用？

鎮痛薬が投与されている患者には制酸剤の併用例も多く、実際、制酸剤の併用による胃酸分泌の低下が酸化マグネシウムの緩下作用に及ぼす可能性がある。



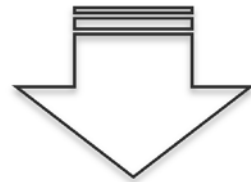
# 全国的に酸化マグネシウムの使用が多い

N=456



# 緩下剤として酸化マグネシウムは・・・

- NSAIDsなどの鎮痛薬が投与されている患者にはPPIやH<sub>2</sub>ブロッカーのような制酸剤が併用されている場合が多い！
- オピオイドによる便秘に対して、多くの患者さんに酸化マグネシウムが使用されている！



次に酸化マグネシウムによるオピオイドの便秘予防効果に制酸剤が及ぼす影響について検討。

# 対象患者

内服強オピオイドが新規に処方となった患者552人 (2007-2014)

111人分のデータ除外

- ◆ 72人: 化学療法、放射線療法、手術を受けられた患者
- ◆ 30人: 評価日の7日以内に退院された患者
- ◆ 9人: 全身状態不良(PS=3 or 4)

441人のデータを対象として解析

74%

緩下剤予防投与あり(N=327)

26%

緩下剤予防投与なし(N=114)

76%

酸化Mg単剤  
(N=248)

24%

酸化Mg以外の  
緩下剤  
(N=79)

52%

制酸剤  
併用あり  
(N=59)

48%

制酸剤  
併用なし  
(N=55)

61%

制酸剤  
併用あり  
(N=151)

39%

制酸剤  
併用なし  
(N=97)

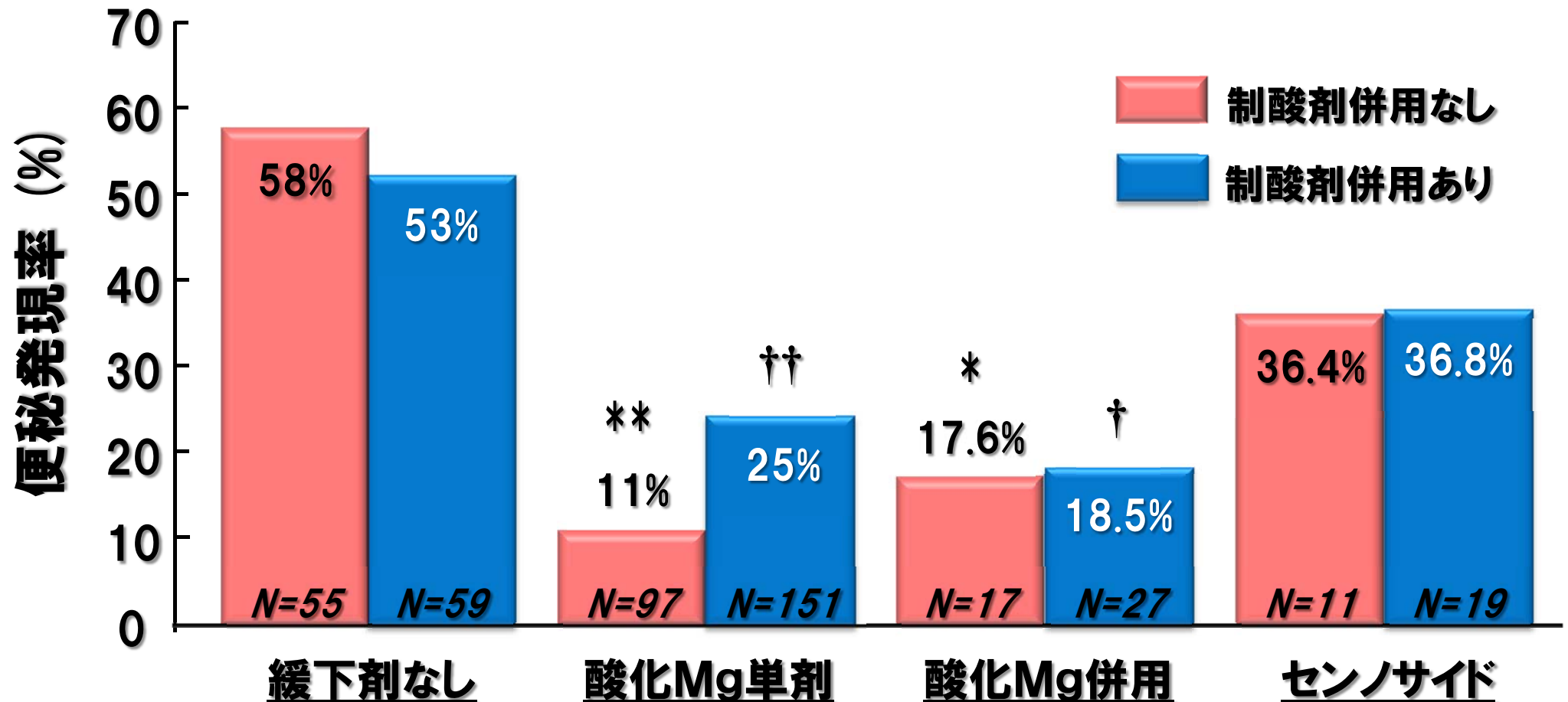
60%

制酸剤  
併用あり  
(N=47)

40%

制酸剤  
併用なし  
(N=32)

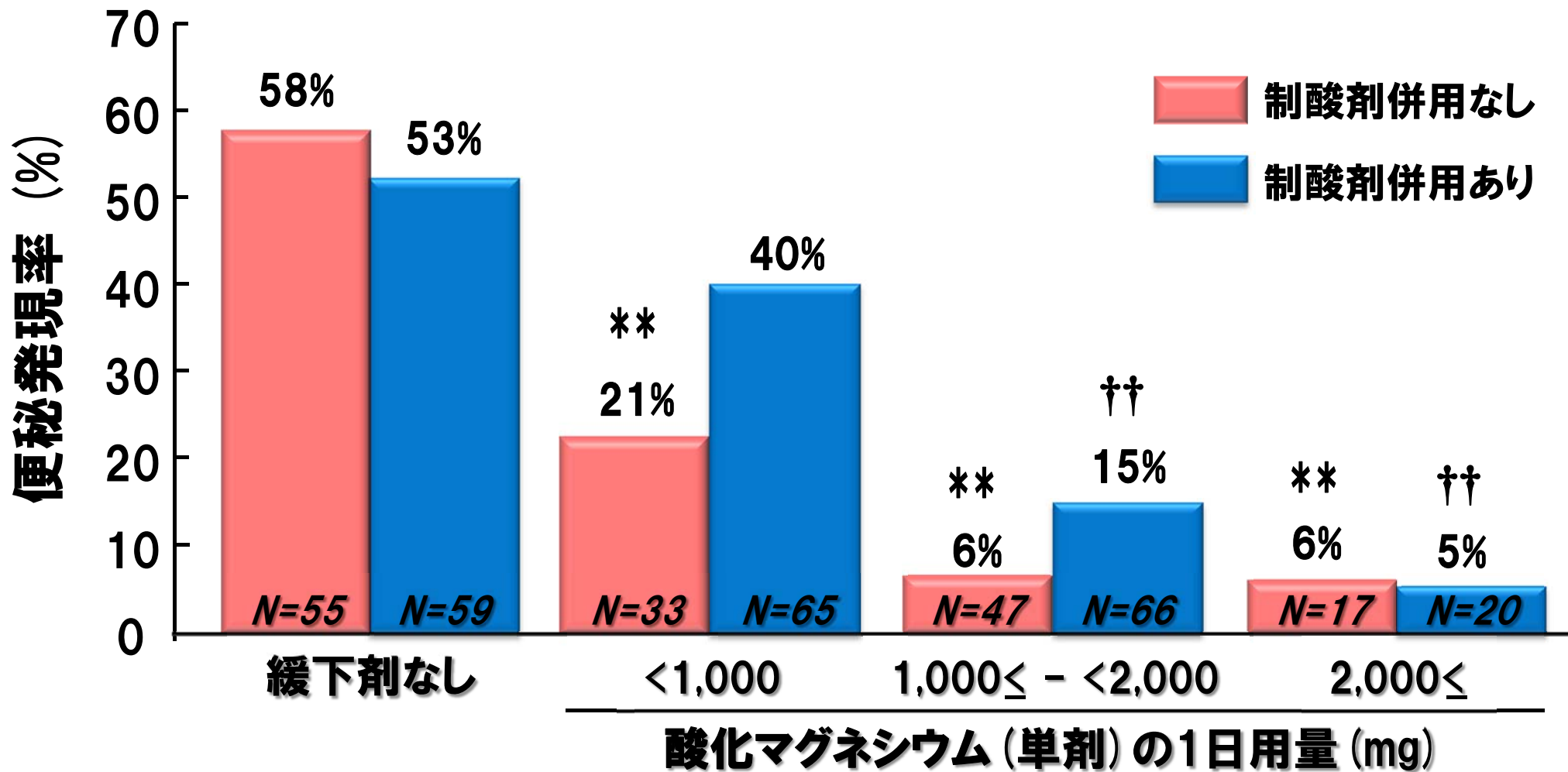
# 緩下剤予防投与患者における制酸剤併用群と非併用群での便秘発現率の比較



\*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$  vs 緩下剤なし, 制酸剤併用なし

††  $P < 0.01$ , †  $P < 0.05$  vs 緩下剤なし, 制酸剤併用あり by Kruskal-Wallis test & Scheffe's test

# 制酸剤併用群と非併用群における酸化Mgの1日用量に対する便秘発現率



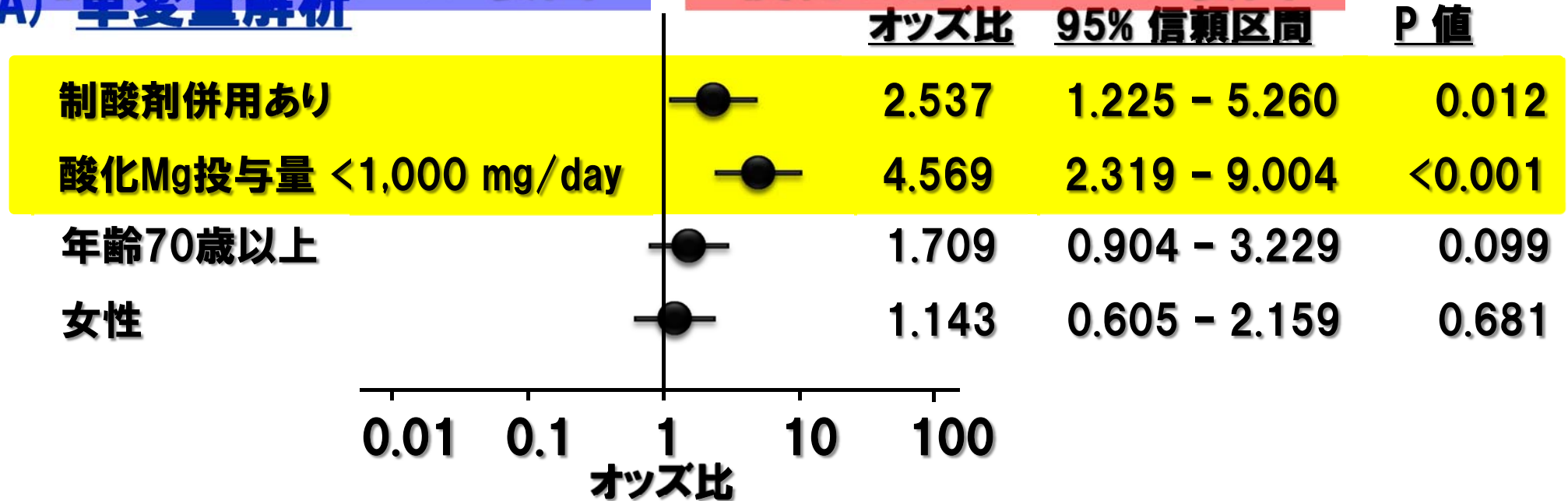
\*\*  $P < 0.01$ , vs 緩下剤なし, 制酸剤併用なし

††  $P < 0.01$ , vs 緩下剤なし, 制酸剤併用あり by Kruskal-Wallis test & Scheffe's test

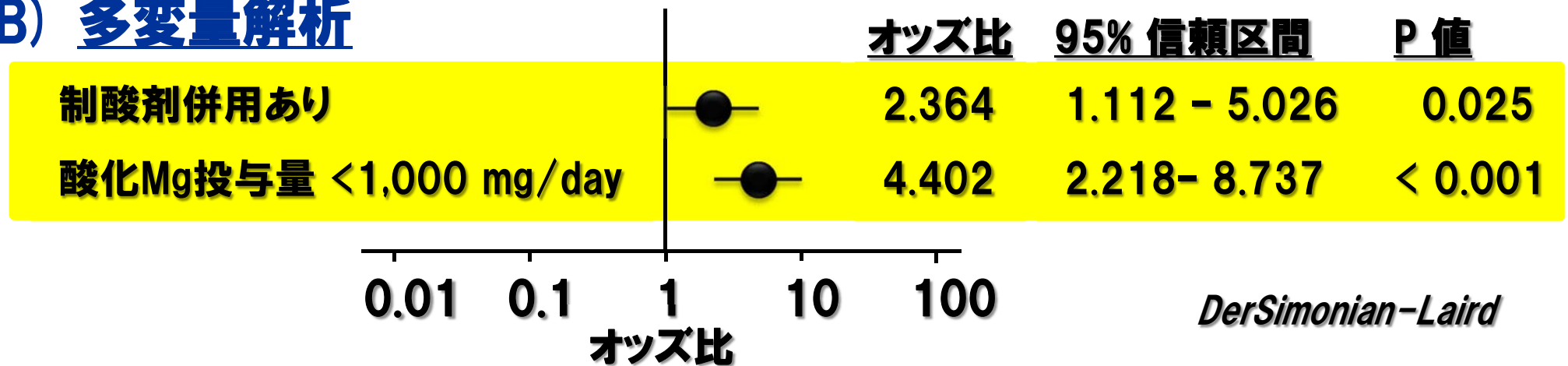
# 酸化Mgの効果に影響を及ぼす要因の解析 (単変量および多変量解析)

## A) 便秘を起こしにくい要因

## 便秘を起こしやすい要因

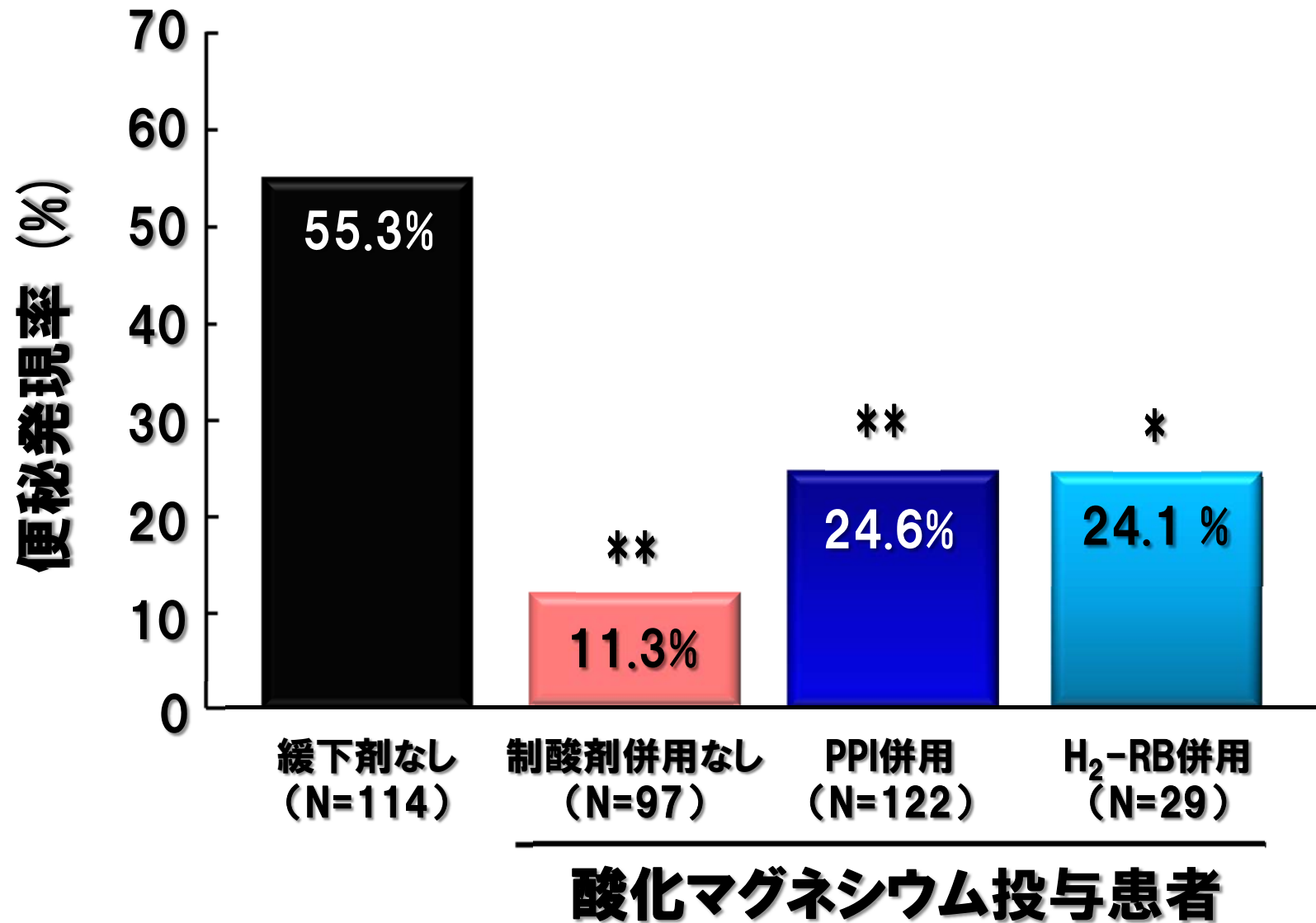


## B) 多変量解析





# 制酸剤の違いによる便秘発現率の比較



\*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$  vs 緩下剤なし by Kruskal-Wallis test & Scheffe's test

# 便秘に対する薬物療法のエビデンス

- 緩和ケアを受けている患者に対する治療で、どの下剤またはどの下剤の組み合わせが、より優れているかは明らかでない

*Miles CL. et al, Cochrane Database Syst Rev. 18. 2006*

⇒ 下剤を以前から使用しており、その満足度が高ければ不用意に変更せず、可能な範囲で患者の嗜好に配慮することでコンプライアンスが上がる(錠剤、散剤、液剤、漢方が好きかあるいは甘さが苦手ではないか等)

- 浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤の組み合わせは、浸透圧性下剤単独と比べて少ない量で効果があり、大腸刺激性下剤単独と比べて有害作用が少ない(健常人)

*Sykes NP. et al, J Pain Symptom Manage. 11:363-9. 1996*

⇒ 頑張っ**て**単剤を増量するより**早**めに併用する

- 緩和ケアを受けている患者に対し、浸透圧性と大腸刺激性下剤の併用が推奨されるが、適する下剤の選択は個々の患者による

*Larkin et al, Palliat Med. 22:796-807. 2008*

# 緩和ケアにおける便秘治療のエッセンス

1. 下剤を予防投与することで便秘発現率を減らす。
2. 下剤として酸化マグネシウムを用いる場合、明確な効果を発揮させるには1,000mg以上の用量が必要である。
3. 便秘対策として酸化マグネシウムを投与する場合は、制酸剤併用の有無を確認する。
4. 制酸剤が併用されている場合は酸化マグネシウムの1日用量として2,000mg以上を投与する。
5. 酸化マグネシウムの1日用量が2,000mg未満の場合、または増量ができない場合は、他の緩下剤の併用を考慮する。

