

# オピオイド急性中毒とその対応 ～ナロキソンの使い方～

施設名：飯塚病院

作成者：総合診療科 原田愛子

監修：総合診療科 小杉俊介

連携医療・緩和ケア科 柏木秀行

Clinical question 2020年7月6日

分野：緩和 テーマ：治療

# 症例

- 脊柱管狭窄症の慢性疼痛に対し近医よりフェントステープ®2mg/dayが処方されている高齢女性
- 意識障害で搬送となり接触時呼吸数5回/分背部にフェントステープ®2mgが8枚貼付されておりオピオイド急性中毒が疑われた

# Clinical Question

- ① オピオイド急性中毒を疑う時とは？
- ② オピオイド急性中毒の対応とは？

# Clinical Question

- ① オピオイド急性中毒を疑う時とは？
- ② オピオイド急性中毒の対応とは？

# 海外におけるオピオイドの現状

- 米国では過去20年間でオピオイドの処方および使用が大幅に増加し2010年には16,651人のオピオイド関連の死亡者が出ている

National Vital Statistics System. Multiple cause of death file.  
Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2012

- 2017年には米国で7万人以上が薬物の過量服薬で死亡し、その約68%で処方されたオピオイドや違法オピオイドが関係していた

Centers for Disease Control and Prevention  
CDC's response to the opioid overdose epidemic 2019

# 日本におけるオピオイドの現状

- 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の保険適応拡大
  - もともとモルヒネ・コデインのみ
  - 2010年にフェンタニル貼付剤が適応
  - その後トラマドールとブプレノルフィンも使用可能に
- 非がん性疼痛に対するオピオイドの保険適応拡大により日本でも今後処方が増加が見込まれ乱用や中毒・オピオイド関連死の増加が懸念される

# Overdose(過量服薬)と intoxication(中毒)

- overdoseしてもintoxicationになるとは限らない



**Overdose≠intoxication**

# Overdose(過量服薬)と intoxication(中毒)

- ①オピオイド鎮痛薬の過量服薬(overdose)は複数の臓器で生命を脅かす毒性をもたらす可能性がある

*N Engl J Med.2012;367(2):146-55.*

- ②過量服薬は正常な薬物動態を乱し中毒状態(intoxication)を劇的に延長させる可能性がある

*J Clin Pharmacol.1982;22: 1S-23S.*

- ③作用時間はオピオイド製剤によって異なる

*Hepatology.2005;42:1364-72.*

# オピオイド過量服薬・急性中毒

- 起こりうるシチュエーション
  - 誤用  
(術後鎮痛や鎮痛目的の過量投与  
患者が服薬量を間違えた)
  - 乱用
  - 自殺目的

**日常診療で遭遇  
するかも...!**

# オピオイド過量服薬(overdose)の リスクファクター

- 肺疾患やSASの既往
- 以前の過量服薬
- アルコールや睡眠薬との併用
- 最近のオピオイドの中止,違法薬物の使用歴
- 高容量オピオイドの処方
- 若年男性
- 精神科疾患の併存
- 現在または過去のオピオイド使用

*Addiction. 1996;91(12):1765.  
J Urban Health. 2003 Jun;80(2):189-200.  
Ann Intern Med.2015;162(4):276.  
Spine. 2014 Apr;39(7):556-63.*

*Ann Emerg Med. 2019Nov;74(5):634-646.*

# 高齢者とオピオイド中毒 (intoxication)

- 高齢者は有害事象のリスクが高い
  - 加齢による生理的变化
  - 認知機能障害
  - 腎機能障害/肝機能障害
  - 併用薬や併存疾患

*Fast Facts and Concepts  
# 357 Safety Considerations When Using Opioids for Older Adults*

- オピオイドは最低用量から開始し  
漸増速度にも注意が必要

*J Pain. 2009 Feb;10(2):113-30.*

# 診断のためには

## 病歴/症状 > 検査(尿定性分析)

- 薬物尿定性分析は治療の決定にほぼ影響を与えない  
*Clin Chem.2003;49:353-4.*
- 検体が尿なので症状や血中濃度との関係は明確でない  
*中毒研究.2013;26:300-304.*
- メサドンやフェンタニルなどの毒性検査で臨床的に有用な情報はほとんど得られない
- オピオイド中毒の管理は原因物質によらずほぼ同様  
*Clinical Chemistry.2002; Vol48(6):967.*

# トライエージ<sup>®</sup> DOA

- 尿中の乱用薬物検出のためのスクリーニング
  - フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, 大麻, コカイン系麻薬, 覚せい剤, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類及び三環系抗うつ剤
- 偽陽性なども多く結果の解釈が重要

Sysmex Journal Web Vol.14 No2 2013

# 診断のためには

## 病歴/症状 > 検査(尿定性分析)

- 確認すべき病歴
  - オピオイドに関して
    - ✓使用の有無（違法も含めて）
    - ✓製剤
    - ✓用量
    - ✓残薬の量
  - 過量服薬のリスクファクターの有無

UpToDate : Acute opioid intoxication in adults

# 急性オピオイド中毒を疑う所見

- 浅呼吸・呼吸数減少（呼吸数<12回/分）
  - 最も特異的なバイタルサインの変化
  - 換気不足（低酸素血症など）の所見がある
- 意識状態の低下
  - 無気力から昏睡まで
- 縮瞳
  - 瞳孔径正常でも否定はできない

*N Engl J Med. 2012 Jul ;367(2):146-155.  
FAST FACTS AND CONCEPTS #39 USING NALOXNE*

# モルヒネの用量と症状の関係

- 動物実験で対象の半数に鎮痛効果が出現する用量を1とすると



Inflammation and regeneration vol.26 No.2 march 2006より引用,一部改変

# Clinical Question

- ① オピオイド急性中毒を疑う時とは？
- ② オピオイド急性中毒の対応とは？

# オピオイド過量服薬患者の 対応のアルゴリズム

初期対応！

接触時にオピオイド急性中毒を疑う所見

あり

なし

BVMで酸素投与・ナロキソン投与

長時間作用型オピオイドの使用

長時間作用型オピオイドの使用

あり

なし

あり

なし

ICU入室で経過観察

ナロキソン最終投与  
から4-6時間経過観察

最低8時間  
経過観察

4-6時間  
経過観察

呼吸抑制再発に備え  
気管挿管やナロキソン  
(持続)静注を検討

ICU入室で  
経過観察

意識レベルの確認

完全  
覚醒なし

完全覚醒あり

- 正常な呼吸・意識状態になるまで治療を継続
- ナロキソン治療終了後4-6時間経過観察

完全覚醒かつvital sign  
安定で退院検討

# 初期対応

- 特にBの異常に注意!

- A : 気道開通の有無
- **B : 呼吸数・呼吸補助筋の使用**
- C : 循環の異常

この異常が  
起こりやすい

※OMIも大事

酸素投与/BVM換気(O) + モニター装着(M) + 静脈路確保(I)

迷ったら気管挿管の前に…**ナロキソン!**

# ナロキソンとは

- 半合成されたオピオイド拮抗薬
- 親和力は麻薬より強い
- 1バイアル：0.2mg/1mL
- 半減期：1時間程度
- 作用時間：30分程度

**オピオイドの拮抗薬**

# ナロキシソンの適応

- オピオイドによって誘発される  
生命を脅かす呼吸抑制/意識障害の治療目的
- オピオイド急性中毒が疑われる場合の診断目的

FAST FACTS AND CONCEPTS #39 USING NALOXNE

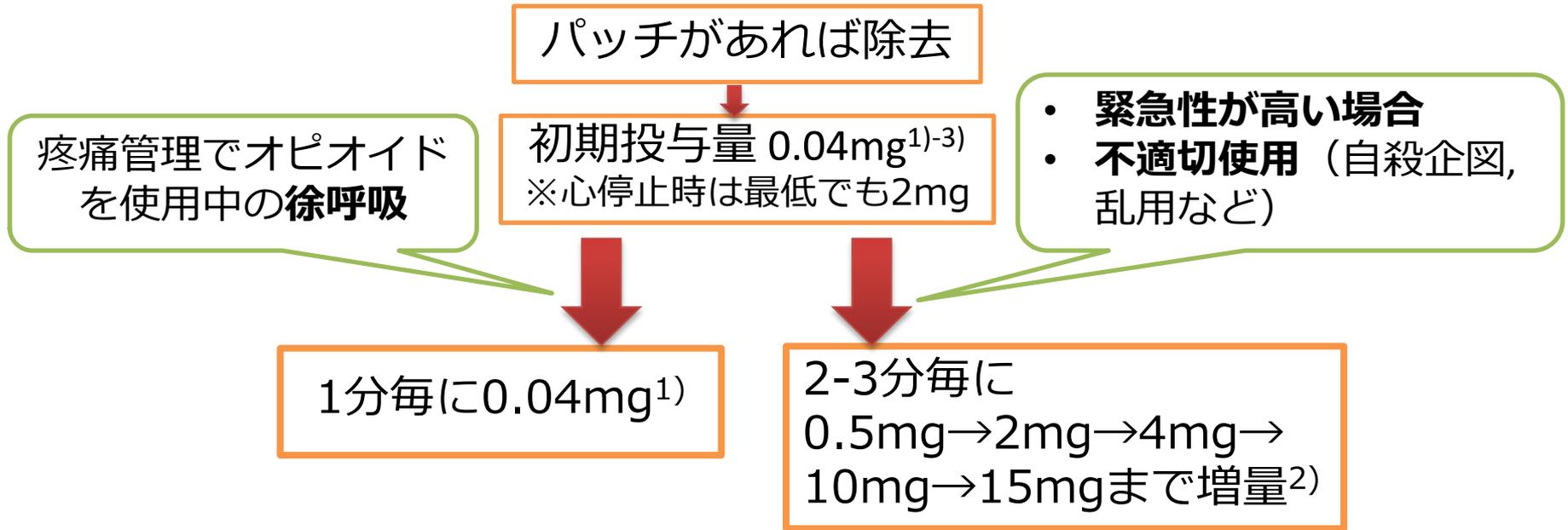
RxList : Narcan

# 評価・治療目標

- 確認すべきは“呼吸・換気”
  - 意識レベルの改善が目標ではない！
  - 呼吸数や呼吸の深さを注意深く観察する
    - ✓呼吸数12回以上/分が目安

*J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34(4):409.*  
Uptodate :Acute opioid intoxication in adults

# 実際の使用方法(成人)



ナロキソン5-15mg投与しても改善がない場合は他の原因を考慮する

- ナロキシソンの投与最大量は決まっていない<sup>3)</sup>
- オピオイド離脱に注意しながら投与する<sup>3)</sup>
- 多くは0.08-0.16mgの投与で呼吸が深く覚醒度が上昇する<sup>1)</sup>

1) FAST FACTS AND CONCEPTS #39 USING NALOXNE

2) *N Engl J Med.*2012 Jul ;367(2):146-155.

3)Uptodate :Acute opioid intoxication in adults

# おまけ

- アメリカでは過量服薬の危険のある患者の家族・介護者に対して教育およびナロキソンが提供されている
  - 救急隊到着前に反復投与が必要なことがあるので2回分処方されている
- アメリカではナロキソン点鼻スプレーがある
  - 1回で4mg投与できる

UpToDate : Prevention of lethal opioid overdose in the community

# オピオイド急性中毒 治療の注意点

- ① ナロキシソンの作用時間はオピオイドより短い  
✓ ナロキシソンの反復投与(または持続投与)が必要となる
- ② ナロキシソンはオピオイドの血中濃度低下に  
寄与しない  
✓ あくまで拮抗薬として対症療法となるのみ  
✓ オピオイドが代謝されるのをしっかり待つべき
- ③ 重症度とナロキシソン必要量は相関しない  
✓ 呼吸様式/意識状態改善後も注意深い経過観察が必要

FAST FACTS AND CONCEPTS #39 USING NALOXNE  
*N Engl J Med.* 2012 Jul ;367(2):146-155.  
総合診療. 2019 Feb;29(2):178-182.

# オピオイド急性中毒 治療の注意点

- ④オピオイド急性中毒ではその作用時間が通常より延長する可能性がある
- ✓ 消化管にもオピオイド受容体があるため  
消化管蠕動運動低下が吸収時間の延長をもたらさしうる
  - ✓ 過量服薬の影響で薬物動態が乱され中毒状態を劇的に延長させる可能性がある
- ⑤呼吸抑制の発現時間とオピオイド血中濃度のピークは無関係

*N Engl J Med.* 2012 Jul ;367(2):146-155.

総合診療. 2019 Feb;29(2):178-182.

# オピオイド離脱症状

- ナロキソンでの急激な拮抗により疼痛再燃やオピオイド離脱症状をきたすことがある
  - あくび、流涙、発汗、筋痛、嘔吐、下痢、頻脈など
  - ナロキソン少量の反復投与は離脱症状を防ぎうる

*FAST FACTS AND CONCEPTS #39 USING NALOXNE*

総合診療.2019 Feb;29(2):178-182.

# 症例の経過

- フェントステープ®の誤用によるオピオイド急性中毒が疑われた
  - ナロキソン0.04mgを投与したところ呼吸状態および意識の改善が得られた
  - 本人曰く痛みがいつも以上にひどくたくさん貼付してしまったとのことであった

# Take home messages

- オピオイド使用者の意識障害の鑑別にオピオイド急性中毒を考える
  - 大事なものは呼吸様式・呼吸数
- ナロキソンの使用方法を知る
- 効果判定は呼吸状態で行う
  - 意識の改善が目標ではない