

事例で学ぶ

くすりの落とし穴

与薬の実践者である看護師は「患者さんを守る最後の砦」です。臨床現場で安全かつ有効な薬物治療を行うために必要な与薬の知識を、一緒に考えていきましょう。

監修 柳田 俊彦

第8回 がん疼痛コントロール時の肝障害

今回の執筆者 畑中 真理, 池田 龍二 宮崎大学医学部附属病院薬剤部

今回は、がん疼痛で使用する薬剤と肝障害について事例を通して具体的にみてみましょう。

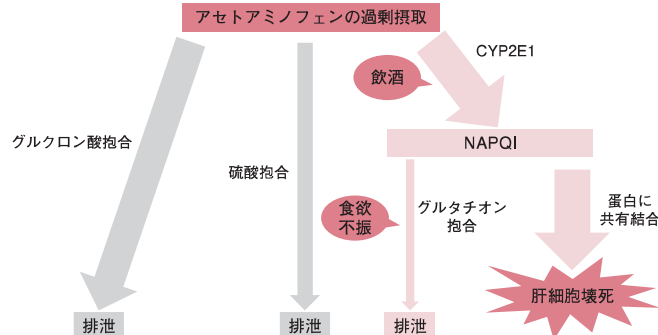
子宮頸がん IVA 期に同時化学放射線療法 (Concurrent Chemoradiotherapy: CCRT) を終了した 30 歳の A さん。ロキソプロフェン (ロキソニン®) 錠に過敏症の既往があるため、下腹部の痛みに対し処方されていたアセトアミノフェン (カロナール®) 錠 500 mg を 1 回 2 錠 1 日 4 回 (朝昼夕食後就寝前) 内服していた。1 か月後の再診時、外来にて A さんから看護師へ次のような訴えがあった。「自宅では体が怠く、市販の風邪薬を飲んでいました。食事はほとんどとれず、夜は眠れないので毎日お酒を飲んで寝ています」。

軽度のがん疼痛のある患者に対して、ロキソプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs) が過敏症の既往や消化管・腎機能などの障害で使用しにくい場合、アセトアミノフェンは比較的安心して使用できる薬剤であることが一般的に知られています。しかしながら、アセトアミノフェンは肝臓への影響、市販薬やアルコールとの飲み合わせに注意が必要な薬剤であることをご存じでしたでしょうか。今回はそんなピットフォールに焦点を当てて説明をしていきます。

押さえておきたい基礎知識

がんの痛みがあると、眠れなくなったり食欲不振による低栄養から体力を消耗したりします。そこで鎮痛薬を使用して痛みをコントロールすることが大切です。この場合、軽度の痛みには非オピオイド鎮痛薬、中等度から高度の痛みには医療用麻薬を加えるなど、痛みに合わせて鎮痛薬を選択して使用することになります。ただし、医療用麻薬の副作用には、便秘、吐き気、眠気など注意すべきことがある上、「麻薬」という言葉が影響して、医療者も患者さんも慎重になる場合がほとんどです。他方、過敏症の既往などにより NSAIDs が使用できない場合に用いられるアセトアミノフェンは、安全な薬剤だと誤解されやすく、過量投与や肝障害を招きやすいのが落とし穴の一つです。

本事例で注目されるアセトアミノフェンによる鎮痛の作用機序は、視床と大脳皮質の痛覚閾値の上昇によるもの



●図 本事例におけるアセトアミノフェンの代謝経路
アセトアミノフェンは通常の場合、約 60% がグルクロン酸抱合、約 35% が硫酸抱合によって肝臓で代謝後、腎臓より排泄される。残り数%は、代謝酵素である CYP2E1 によって肝毒性を有する NAPQI へと代謝されるが、少量のために大きな影響はない。しかし飲酒時は、アルコールによって CYP2E1 が増加するために、NAPQI への代謝量も増加。また、本事例では食欲不振であったことから低栄養によりグルタチオンが枯渇し NAPQI が蓄積、肝細胞壊死につながったと考えられる。

です。その他、解熱作用はありますが抗炎症作用はほとんどありません。国内において用量は、「成人には 1 回 300~500 mg, 1 日 900~1500 mg」とされていますが、国際的な用量と比較して著しく低い値であったことから、2011 年のがんなどによる疼痛の場合、「成人には 1 回 300~1000 mg, 1 日総量として 4000 mg を限度」と用量が拡大されました¹⁾。がん疼痛では、1 日 2400~4000 mg 程度が妥当な鎮痛量とされています²⁾。一方で低用量を内服し鎮痛量として十分でない場合も散見されます。投与量が少なく鎮痛の有効域まで血中濃度が上昇しないために注意が必要です。

アセトアミノフェンの代謝は、肝臓で約 60% がグルクロン酸抱合、約 35% が硫酸抱合を受け、腎臓から排泄されます (註 1)。数%が薬物代謝酵素 CYP2E1 によって中間代謝物の N-アセチル-P-ベンゾキノニンミン (NAPQI) になります。NAPQI には肝毒性がありますが、通常は肝臓でグルタチオン抱合により無毒化されます。

こんなところに落とし穴

アセトアミノフェンは、常用量では大半がグルクロン酸抱合や硫酸抱合により代謝され、排泄されますが、過剰量を摂取し処理能力を超えると、主として CYP2E1 を介して代謝されるようになります。さらに、NAPQI の解毒にかかわるグルタチオン抱合による処理能力も限界に達すると、肝内に NAPQI が増加し肝細胞壊死を引き起

こします。一般的な使用量で重篤な肝細胞壊死まで進行することはほとんどありませんが (註 2)、アルコール多量常飲者や低栄養状態、代謝酵素を誘導する薬剤 (例: カルバマゼピン、フェノバルビタール) との併用では中毒性肝障害のリスクが高まるために注意が必要です³⁾。

今回の事例では、もともと鎮痛目的でアセトアミノフェンの上限量 4000 mg を内服しており、その上で市販の風邪薬を服用していたことが判明しました。アセトアミノフェンは市販の総合感傷薬や解熱薬などにも含まれていることが多く、意図しない過剰摂取となっていた可能性が考えられます。また、毎日の飲酒の影響も相まって、以下の 2 つの経路から NAPQI が増加し、肝障害を惹起していた可能性があります。

- ①アルコールによって CYP2E1 の誘導 (代謝酵素が増える) が起こり、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ NAPQI への代謝の増加
- ②食欲不振による低栄養からグルタチオンが減少し、NAPQI の増加

図に示した肝障害を防ぐためにもアセトアミノフェンの定期内服の際には、飲酒の影響で肝毒性を持つ物質により肝臓に障害が起こりやすくなること、他に使用する薬剤があれば必ず医師や看護師、薬剤師に確認すること、を指導する必要があります。特に後者においては、市販の風邪薬だけでなく頭痛薬や鎮痛薬、病院から処方された薬剤の中にもアセトアミノフェンを含む薬剤があるため、念入りな聞き取り

が重要です。さらに、栄養状態が悪い場合にも肝障害が現れやすくなるため、食事がとれなくなった時点で病院へ連絡することや、アセトアミノフェンを 1500 mg/日以上長期投与する場合には、定期的に肝機能などを確認する必要があることも併せて説明しましょう。

本事例では、アセトアミノフェンの中止により肝障害は改善しました。また、医療用麻薬のオキシコドンを開始したことで疼痛コントロールができ、夜間は眠れるようになりました。ちなみにこのオキシコドンもアルコールが併用注意の薬剤であり、摂取すると中枢神経抑制作用を増強し、呼吸抑制、低血圧、鎮静、昏睡などが起こり得ます。眠れないとアルコールを摂取する患者さんもありますので、そうした行動を防ぐような指導が重要な鍵です。

今回のまとめ

アセトアミノフェンを与薬する際は、市販薬にも同じ成分が含まれているために飲み合わせに気を付ける必要があること、飲酒が薬剤の代謝に影響し思わぬ肝障害をもたらす可能性があることこの指導を怠らないようにしましょう。さらに、疼痛や夜間の睡眠のコントロール、食欲などを観察し、質の高い安全な看護の提供を心掛けてください。

註 1: 抱合とは、化合物中の官能基と、グルクロン酸、硫酸、グルタチオンなどの生体成分と共有結合を形成すること。極性の高い抱合体は通常不活性で、尿などへ速やかに排泄される。
註 2: 1 回の服用で成分量 10~15 g (150~250 mg/kg) を超えると肝細胞壊死が起こり、成分量 20~25 g 以上では致死性になるとされる。ただし、この量は臨床における使用量の 10 倍以上であり、一般的な使用量では肝細胞壊死までは至らない。

参考文献・URL

- 1) カロナール錠® 200, カロナール® 錠 300, カロナール® 錠 500 医薬品インタビューフォーム、改訂第 14 版, 2018. https://www.ayumi-pharma.com/upd/med/interview/18/cl_t_if.pdf
- 2) 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 2020 年版. 金原出版; 2020. <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2020/pdf/pain2020.pdf>
- 3) 板垣文雄. 他. 肝細胞障害型 DILI を来しやすい薬物・臨床的特徴・治療. 薬事. 2014; 56 (1): 37-41.

なぜこの薬? 副作用は? アセスメントのポイントは? 第3版ではさらにわかる!

がん疼痛緩和の薬がわかる本 第3版

余宮きのみ

好評書として定着した本書が、取りあげる薬剤をさらに充実。がんの痛みの理解から、非オピオイド、オピオイド、鎮痛補助薬まで取りあげた、臨床のエッセンス満載の 1 冊。

CONTENTS

- 第 1 章 がんの痛みとがん疼痛治療の基本がわかる
- 第 2 章 非オピオイド鎮痛薬がわかる
- 第 3 章 オピオイドがわかる
- 第 4 章 鎮痛補助薬がわかる

医学書院