

レミフェンタニルの長期使用によって オピオイド離脱症状をきたした1例

堀 祥昌[†]・三住拓誉・加藤裕司・川本 優・奥 比呂志

KEY WORDS ●●● レミフェンタニル, オピオイド離脱症候群, 長期使用

I はじめに

2022年より集中治療における人工呼吸中の鎮痛薬としてレミフェンタニルが使用可能となり、当院でも使用例が増加している。集中治療領域ではレミフェンタニルの長期使用が見込まれるが、国内外含めて長期使用時の情報は少なく、耐性の形成や離脱症状、痛覚過敏などの懸念がある。

今回、レミフェンタニル長期使用患者でオピオイド離脱症状を認め、その減量に難渋した1例を経験したため報告する。患者からは本稿投稿に際し同意を得ている。

II 症 例

現病歴：特記すべき既往歴のない60代女性。10日前から発熱、呼吸困難感を自覚し、近医を受診し気管支炎の診断を受けた。その後、症状の悪化を認めたため当院救急外来を受診した。来院時、頻呼吸および低酸素血症を呈しており気管挿管のうえICUに入室した。入院時のフィルムアレイPCRでインフルエンザA (H3) 陽性であった。

入院時現症：身長155cm、体重47.3kg、E4V5M6/Glasgow Coma Scale、呼吸回数30回/分、SpO₂ 90%（リザーバーマスク15L/分）、心拍数130回/分、血圧165/117mmHg、体温36.4℃

動脈血液ガス：pH 7.315、PaCO₂ 30.2mmHg、PaO₂ 54.5 mmHg、HCO₃⁻ 14.9mmHg、BE -9.7mmol/L、乳酸 3.5 mmol/L

血液検査：WBC 2,400/ μ L、Hb 17.6g/dL、PLT 15.1 \times 10⁴/ μ L、AST 28U/L、ALT 20U/L、LDH 574U/L、CK 286U/L、BUN 38.5mg/dL、Cre 1.00mg/dL、e-GFR 44 mL/分/1.73、CRP 65.08mg/dL

入院後経過：入室時、プロポフォールとフェンタニルで鎮静鎮痛を行っていたが、人工呼吸器との同調不良や努

力様呼吸がみられた。プロポフォールの増量やミダゾラムの追加投与をしてもコントロール不能であったため、フェンタニル0.8 μ g/kg/時をレミフェンタニルへ変更し、0.2 μ g/kg/分まで増量することで調節換気による人工呼吸器との同調が得られ、鎮静薬を減量した。入院時のCTでは両側に気道分布性の粒状影や浸潤影があり、血液培養と喀痰培養からメチシリン感性黄色ブドウ球菌（Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus : MSSA）が検出され、インフルエンザウイルス罹患後MSSA肺炎としてセファゾリンの投与を開始した。第8病日のCT検査では、散在する空洞病変と右下葉には胸膜肥厚を伴う胸水貯留の所見がみられた（図1）。胸腔穿刺では胸水よりMSSAが検出され、MSSAによる膿胸として胸腔ドレナージを追加した。

ドレナージ後、徐々に呼吸状態は改善し、第10病日からレミフェンタニル0.2 μ g/kg/分を漸減し、補助換気でコントロール可能となりフェンタニル0.4~0.8 μ g/kg/時に置き換えた（図2）。漸減方法としては、添付文書通り10~20分の間隔で0.025~0.03 μ g/kg/分ずつ減量し、最終レミフェンタニル0.025 μ g/kg/分でフェンタニル0.4 μ g/kg/時と30分併用した後に終了した。しかし、レミフェ

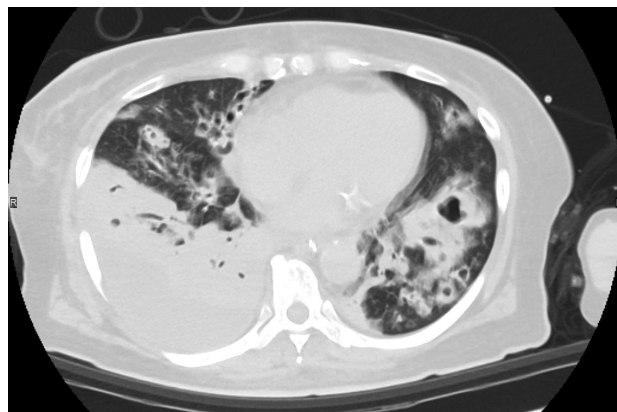


図1 第8病日の胸部CT画像

散発する空洞病変と右下葉には胸膜肥厚を伴う胸水貯留の所見がみられる。

兵庫県立尼崎総合医療センター 集中治療科

[†] 責任著者

[受付日：2024年12月23日 採択日：2025年8月29日]

レミフェンタニルの長期使用によってオピオイド離脱症状をきたした1例

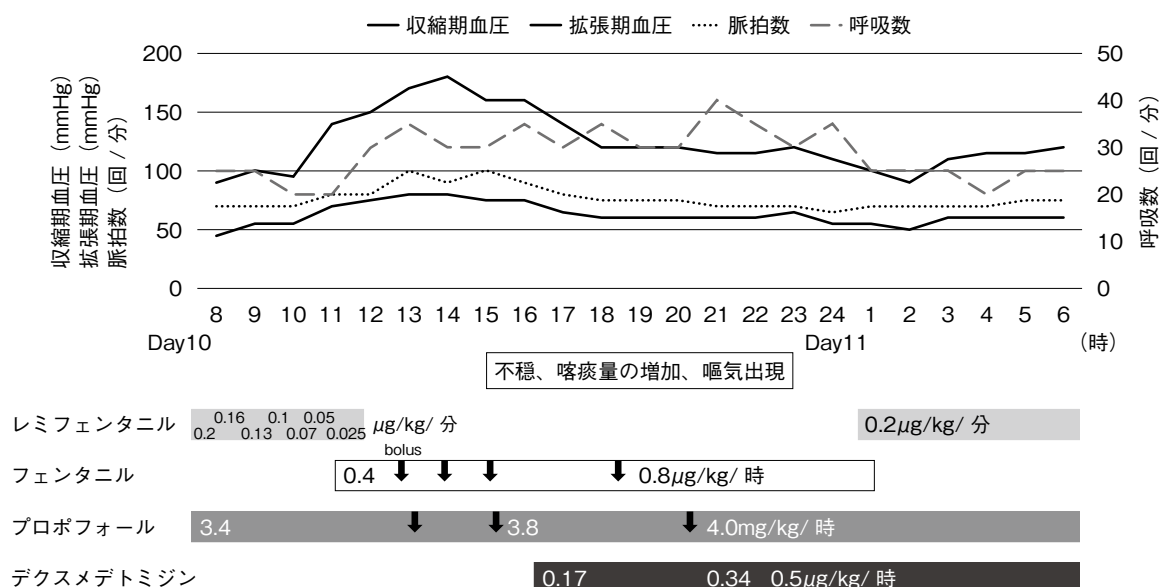


図2 初回レミフェンタニル漸減終了時の経過

ンタニル終了直後から著明な血圧の上昇や頻呼吸、頻脈を認め、フェンタニル、プロポフォール増量や急速静注、デクスメデトミジン追加投与を行った。血圧や脈拍数の低下は得られたが頻呼吸は持続し、その後、不穏や嘔気も出現したためレミフェンタニルの離脱症状を疑いレミフェンタニルを再開したところ症状の改善が得られた。

人工呼吸管理が長期間となったため第15病日に気管切開を施行し、翌第16病日より再度レミフェンタニル0.2 µg/kg/分からの漸減を開始した。2回目のレミフェンタニル終了時は気管切開後で気管チューブの刺激性に対する鎮痛薬の必要性がなくなったため、フェンタニルへのブリッジングは行わず3日間かけて1日約0.9 µg/kg/分ずつ減量し最終0.025 µg/kg/分として終了した。しかしレミフェンタニル終了後から再度血圧が上昇し頻脈となり、さらには嘔気嘔吐、下顎のジスキネジア様運動が出現した。一旦フェンタニルの開始と急速静注で対応したが反応は乏しく、レミフェンタニル0.2 µg/kg/分を再開したところ、それらの症状は改善した。再開後は翌第20病日より1日0.017 µg/kg/分 (50 µg/時) ずつ減量し、9日間かけて第29病日に終了としたが離脱症状はみられなかった。第36病日に人工呼吸器から離脱し、第73病日にリハビリ転院となった。

Ⅲ 考 察

レミフェンタニルはフェンタニルと同様の強力な鎮痛

作用（モルヒネの50～100倍）があり、その作用発現や作用消失の速さにより調節性に優れているとされている¹⁾。レミフェンタニルの薬理学的特徴としては、他のオピオイドと異なり非特異的エラスターゼによって速やかに代謝されるため、肝腎機能障害に影響されないこと²⁾、持続投与時の臨床効果消失の目安として重要な指標であるCSHT (context sensitive half-time: 持続投与終了後の血液中薬物濃度が50%低下するまでの時間) が約3分と短いことがあげられ、長時間の持続投与後でも組織への蓄積が少ないとされている³⁾。これらにより覚醒遅延や遅発性呼吸抑制への懸念が少なく、岡野ら⁴⁾の報告にあるように当院では心臓血管外科術後症例や、脳神経外科術後症例など症例を選んで使用している。またレミフェンタニルには臨床使用量で出現する強力な呼吸抑制作用があり⁵⁾、それを利用してARDSなどでコントロール不良の強い努力様呼吸を認める症例において呼吸器との同調を目的として使用する場合がある。本症例では実際にフェンタニルからレミフェンタニルへオピオイドを変更し使用量を増加させることで呼吸器との良好な同調を得た。フェンタニルの増量やモルヒネへの変更、筋弛緩薬の使用といった選択でも同様の結果となった可能性はあるが、薬剤の蓄積やICU-acquired weaknessなどの懸念を考えると呼吸器との同調において、レミフェンタニルの使用は今後も新たな選択肢となり得るかもしれない。

このようなICUでのレミフェンタニルの使用法において、症例によっては長期投与になる場合がある。レミフ

レミフェンタニルの長期使用によってオピオイド離脱症状をきたした1例

エンタニルは、フェンタニルやモルヒネと比較して高い血中濃度を維持することが容易である。そのためオピオイド受容体への高濃度曝露が長期間なされると、他の鎮痛薬よりオピオイド離脱症状のリスクが高まることが懸念される。

オピオイド離脱症状はオピオイド離脱症候群 (opioid withdrawal syndrome : OWS) ともいわれ、オピオイドの減量や中止時に発生し、症状としては頻脈、高血圧、頻呼吸、不穏、不眠、悪心嘔吐、下痢、振戦、発汗、発熱など多様で、重症患者において転帰不良と関連している⁶⁾。Hyunら⁷⁾は持続オピオイド注入の中止または減量(50%以上)から24時間にわたって観察し、3つ以上の中枢神経系または自律神経系の症状があればOWSと定義し、3日以上オピオイド持続投与を受け人工呼吸管理を要した成人患者において、レミフェンタニル群31%、フェンタニル群36.2%、モルヒネ群9.5%のOWSの発生を報告した。OWSの鑑別診断にはオピオイド誘発性痛覚過敏やオピオイド耐性、オピオイド使用障害などがあげられるが⁸⁾、同時に起こり得るともされる。高用量使用であればこれらの発生リスクは高く、麻酔科領域において0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上は概ね高用量群として扱われることが多いが⁹⁾、本症例(最大0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)においてもOWSを含め合併症発生リスクは高かったと考えられる。本症例では、レミフェンタニル投与終了直後より頻脈、頻呼吸、血圧上昇を認めたため鎮静薬およびフェンタニルの増量投与や急速静注を行ったが、症状の改善は得られなかった。さらに嘔気、嘔吐や不穏といった中枢神経症状も出現したため、レミフェンタニルを高用量で再開したところ、これらすべての症状が速やかに改善した。以上の経過から本症例はOWSと判断した。同じ μ 受容体アゴニストのフェンタニル投与で症状の改善が得られなかったのは臨床使用量としてレミフェンタニルと同等の血中濃度に達していなかったためと考えられる。

レミフェンタニルの長期投与に関しては、集中治療領域でわが国より先にレミフェンタニルの使用が承認されている5カ国のうち3カ国の添付文書で「3日間までの安全性/有効性は確立されている」とされており、3日間を超える長期投与に関しては報告が少ない¹⁰⁾。実際、国内第Ⅲ相試験¹¹⁾でも72時間以上の使用患者は1人であり詳細な減量基準や離脱症状リスク、頻度は不明である。これらをふまえると、長期投与患者ではOWSのリスクが高い可能性があり、短期投与患者とは異なる減量基準が必要ではないかと考えられる。

Delvauxら¹²⁾によるレミフェンタニル長期使用例の報告では、初回離脱時は2時間での減量・中止によりOWSを発症したが薬剤の再開で症状の改善を得た。2回目の離脱時にはモルヒネを併用しながら24~48時間かけて減量・中止に成功した。本症例でも0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から初回は添付文書通りの速度でおよそ2時間かけて減量したが離脱症状を認め、最終的に9日間かけて離脱に成功した。長期投与患者においては、分単位や時間単位ではなく、1日単位での減量を考慮してもよいのかもしれない。

当院では本症例をふまえて暫定的に、3日間を超えるレミフェンタニル長期投与患者において0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上は1日最大25%ずつ減量、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 未満となれば1日0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ずつ減量、0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで減量後フェンタニルを併用で開始し、1~2日後レミフェンタニルを終了する、といったプロトコルを導入している。本プロトコルを用いて、以後長期投与(7~13日)3例においてOWSは発生していないが、今後さらに症例を蓄積しプロトコルの評価をしていく必要がある。

IV 結 論

今回、急性呼吸不全患者に対する鎮痛薬としてレミフェンタニルを長期使用し、添付文書どおりの減量を行うもオピオイド離脱症状の出現を認め、漸減および離脱に非常に難渋した症例を経験した。

レミフェンタニルを長期使用する場合、OWSのリスクを念頭に置き、新たな減量基準を策定することが必要である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Zhu Y, Wang Y, Du B, et al : Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients ? A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2017 ; 21 : 206.
- 2) Wilhelm W, Kreuer S : The place for short-acting opioids : special emphasis on remifentanyl. Crit Care. 2008 ; 12 Suppl 3 : S5.
- 3) Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al : The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology. 1993 ; 79 : 881-92.
- 4) Okano H, Kataoka Y, Sakuraya M, et al : Efficacy of Remifentanyl in Patients Undergoing Cardiac Surgery : A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cureus. 2023 ; 29 : 15.
- 5) 長田 理 : すぐ役に立つレミフェンタニル (アルチバ) の使用法 使用上の留意点. 日臨麻会誌. 2007 ; 27 : 572-8.
- 6) Lamey PS, Landis DM, Nugent KM : Iatrogenic opioid withdrawal syndromes in adults in intensive care units : a narrative

レミフェンタニルの長期使用によってオピオイド離脱症状をきたした1例

- review. J Thorac Dis. 2022 ; 14 : 2297-308.
- 7) Hyun DG, Huh JW, Hong SB, et al : Iatrogenic Opioid Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients : a Retrospective Cohort Study. J Korean Med Sci. 2020 ; 35 : e106.
- 8) Wilson SH, Hellman KM, James D, et al : Mechanisms, diagnosis, prevention and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia. Pain Manag. 2021 ; 11 : 405-17.
- 9) Huang X, Cai J, Lv Z, et al : Postoperative pain after different doses of remifentanyl infusion during anaesthesia : a meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2024 ; 24 : 25.
- 10) 厚生労働省 : 未承認薬・適応外薬の要望 [案].
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-352.pdf>
(2024年12月5日閲覧)
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : 審議結果報告書.
https://square.umin.ac.jp/jrcm/pdf/toukou_kitei.pdf (2024年12月5日閲覧)
- 12) Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, et al : Remifentanyl in the intensive care unit : tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. Anesthesiology. 2005 ; 102 : 1281-2.