

## 12・19抄読会 YK分

### 症例検討

アリスター・マーティン（救急医学）：36歳男性。冬にオピオイド過剰摂取により救急外来受診。

約4年前に、手の手術を受けていた。手技の直後に、ヒドロモルヒネを投与された。退院後、安価であるという理由から静注ヘロインに自分で探して切り替えた。その後3年間、毎日1~2gのヘロインを注射した。

1年前に、退職後、ヘロインを使用するのをやめようとした。メタドンを服用し始め、離脱症状や欲求は抑えられたが、使いすぎると大きな副作用が出ると懸念していたので、10日後に服用をやめた。その後、ヘロインを再開してしまった。6ヵ月前に、再びヘロインの使用を中止し、離脱症状の管理のために入院、医学的な解毒プログラムに入院した。2週間後、彼は帰宅した。

この評価の約2ヵ月前に、患刑務所から退院し、リハビリ施設の入所し、作業療法に参加したり、匿名の麻薬使用者集会に出席したり、尿毒症スクリーニングを継続して受けた。このプログラムを継続し、3日前までオピオイドの使用を控えていたが、ヘロインの静注を再開してしまった。フェンタニルと思っていた薬を一人のディーラーから入手し、きれいな針と綿フィルターを使って一度に0.5gを注射した。来院日の午前10時に0.5gを注射し、その後1時30分頃に0.5g注射した。その後、公園の周りを歩き、友人に電話をかけて会う約束をしたことは覚えていた。

当日午後2時44分、救急隊が公園に派遣され、そこでは患者が泥だらけの水たまりの中に横たわっているのが発見された。反応はなかった。友人は、発見時に鼻腔内にナロキソンを投与した後に、救急隊を要請していた。消防署からの最初の対応者は、救急隊が到着する前に鼻腔内に2回目のナロキソンを投与した。チアノーゼあり、GCS3であった。体温35.6℃、HR88、BP122/76 mmHg、RR4、SpO<sub>2</sub>80% (RA)であった。彼はpin point pupilで呼吸は浅かった。気道確保しバッグバルブマスク装置で陽圧換気を開始した。フィンガースティック試験によって得られた血糖値は、164mg/dLであった。数分後、覚醒したので、マスクを取り除き呼吸数16回であった。酸素を鼻カニューレに変更して6Lで投与し、この病院の救急外来に救急車で搬送した。

救急外来では、患者は過量投与が意図しないことであり、前に過量投与はしたことがなく、この出来事は「目覚めの呼びかけ」であり、オピオイド中毒の管理に役立てたいと話した。

最近の母親と祖母の死後、彼は悲しんでいた。オピオイド使用の再発がこれらのストレス要因に関連していると考えた。他の既往歴はなく、内服薬もなし、アレルギーもなし。高校卒業から失業になるまで電気技師として働いていた。独身で、子供はなし。過去 4 年間に毎日半箱のたばこを吸っていて、若い頃にはマリファナを吸っていた。飲酒歴はなく、ヘロイン以外の違法薬物の使用なし。うつ病、双極性障害、統合失調症、認知症、または自殺の家族歴はなかった。

身体所見では意識清明で服は濡れていた。B T : 35.9°C、HR : 84、B P : 115/69 mmHg、R R : 16 回、S p O 2 : 93% (鼻カニューレ 6 L)。瞳孔径左右差なし、対光反射あり。肺には局所的に crackle を聴取し、他の所見は正常であった。ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、赤血球指数は正常であり、電解質の血中濃度、AG、腎機能も正常であった。血糖値は 165mg/dl (9.2mmol/l) であった。鼻カニューレ 6L の静脈血ガス測定値は、pH7.29 (基準範囲 7.30~7.40)、二酸化炭素分圧 68mm (基準範囲、38~50)、酸素分圧 28mmHg 未満 (基準範囲、35~50)、重炭酸濃度 32mmol/L (基準範囲、24~30) BE2.6mmol (基準範囲、0~3.0)。心電図では非特異的な ST 感覚異常および T 波異常を示し、それは正常であった。

胸部ポータブル X 線では肺水腫あり。両側に結節性および斑状陰影もあり

鑑別疾患を挙げた。

患者の意識はナロキソン治療後に回復したが、低酸素状態あり、肺に crackle あり。これらの臨床所見の一つの要因は胃内容物の吸入により引き起こされる誤嚥性肺炎である。患者ははじめ、GCS スコア 3 で反応のない間、気道確保できず、バッグバルブマスクの換気で治療され、胃内容物を吸引することができた。肺炎の患者には、典型的には、急性呼吸困難、クラックル、および低酸素血症があるが、病気の範囲は最小限の症状から生命を脅かす急性呼吸困難にまで及ぶ。対照的に、誤嚥性肺炎は、感染性の口腔咽頭分泌物の吸入に起因し、典型的にはより緩慢な経過を有する。疲労、発熱、咳、呼吸困難を呈している誤嚥性肺炎患者は、地域性肺炎と同様の症状を示す。この患者では肺炎や地域性肺炎は、過剰投与前に特に症状もなかったため、可能性は低い。

X 線写真の所見は肺水腫と似ていた。総合すると、臨床的症状と画像所見は、この患者の肺疾患の原因がオピオイド誘発非心原性肺水腫である可能性が最も高いことを示唆している。

非心原性肺水腫は、急性呼吸窮迫症候群で最も一般的に起こるが、様々な臨床状況で発生する可能性がある。心原性肺浮腫は肺毛細血管圧の上昇に起因するが、非心原性肺水腫の

メカニズムは肺毛細血管の透過性が亢進することによる。心原性および非心原性肺水腫は、同じように発症し、共存し得る。臨床医は、臨床歴に基づいて診断する。この患者は既知のようにオピオイド過量投与しており、急性冠動脈症候群の危険因子を有していなかったため、心原性肺水腫の診断は可能性が低い。

オピオイド過剰投与後の非心原性肺水腫の発症は、オスラーによって最初に報告され、非心原性肺水腫はオピオイド過剰症の合併症として約 0.8~2.4%の症例で発生する。男性により多く、ヘロイン使用者では数カ月の使用ではなく数週間の使用で起こることが多い。コカインとアルコールの同時使用者は約半分である。オピオイド過剰摂取による非心原性肺水腫患者の大半は過量投与直後に呼吸症状を有するが、症状は 4 時間まで遅延することがある。治療は補助的な酸素による支持療法である。およそ 3 分の 1 の患者が機械的な換気が必要とする。ほとんどの患者は 24 時間から 48 時間以内の治療で解決する。

## 診断

オピオイド誘導非心原性肺水腫。

## 病理学的考察

オピオイドを含む乱用薬物をスクリーニングするために使用されるイムノアッセイパネルは、患者が救急外来受診後 16 時間後に採取された尿サンプルで実施された。イムノアッセイは、薬物代謝産物が尿中に蓄積してアッセイの感度を高めることができるため、血液ではなく尿に対して行われる。尿の検査結果では乱用薬物は陰性であった。尿クレアチニンレベルは 177mg / dL であり、サンプルが希釈によって混濁していないことが確認された。ブプレノルフィン、オキシコドン、メタドン、および 6-モノアセチルモルヒネは、オピエートの種類を区別するために使用できる 2 番目の尿検査（したがって、不法オピオイドと処方されたオピオイドの使用を区別するのに役立つ）も陰性であった。

代謝産物である 6-モノアセチルモルヒネはヘロイン独特のもので、ヘロイン自体よりもかなり長い半減期を有する。患者の最後のオピオイド注射と尿検体の採取との間の 16 時間間隔は、尿のドラッグスクリーニングが陰性であった原因である。しかし、このアッセイでは検出限界が非常に低いため、午後に純粋なヘロインを使用していたとしたら、尿中の 6-モノアセチルモルフィンが検出された可能性は高い。陰性であったということは、用量が異なる量の異なるオピオイドを含有することを示唆している。

フェンタニルは、ヘロインの添加剤としてよく使用されている合成オピオイドである。それはモルヒネまたは純粋なヘロインより著しく強力であり、通常はヘロイン製剤のわずか 1000 分の 1 を占める。フェンタニルはモルヒネとヘロインの両方とは構造的に異なり、こ

の患者の尿サンプルで行われたイムノアッセイはそれを検出しない。フェンタニルは、リスペリドンのイムノアッセイで交差反応性を生じることがある。そのような偽陽性結果の報告された割合は 15%である。フェンタニルの実験室試験では、尿よりも混入する可能性の低いタイプの検体の液体クロマトグラフィーと質量分析がある。数ヶ月後にこの病院を訪問した際に、この患者の口腔液検体の検査はフェンタニル陽性であったが、これは最近の薬物使用の可能性が高い。

薬剤中毒の死亡率は種々の州で著明に増加している。マサチューセッツでは 2014 年から 2015 年で 35%増加している。オピオイド関連の救外受診率、入院率も増えている。30 の州でマサチューセッツは間違いに救外受診者の数が多い。100000 人口に 450 人の割合である。

オピオイド過投与予防には多面的なアプローチが必要とされる。

この患者は 4 年前に術後疼痛管理にヒドロモルフォンを処方されておりそれが初めてのオピオイドへの曝露と考えられる。

初歩的な予防には、はじめからオピオイドを処方することを制限する必要がある。

疼痛管理といえば非オピオイド系や理学療法など他の方法が無効なときにのみオピオイドを使うべきだ。必要と思われる患者はモニタリングシステムで評価するべきだ。最終的に処方となっても治療計画を患者と相談すべきだ。投与量と期間は制限されるべきである。なぜなら薬剤投与期間に比例してオピオイド投与遷延の確率が増えるからだ。

オピオイドをすでに使用している患者は過量投与のリスクであり二次的な予防努力が必要だ。例えば救外受診時オピオイド処方患者はオピオイドアンタゴニストのナロキソンを含むキットを一緒に出すのだ。患者の友人や家族は、必要に応じてナロキソンを投与することができるように、キットを与えられ教育を受けることができる。オピオイドをすでに使用している患者の中には、過剰摂取リスクがいくつかある。

一人でのオピオイドの使用、鎮静薬の併用、不正なオピオイドの使用、最近のオピオイド禁止など。この患者は不法なオピオイドを使用し、最近オピオイドの使用を禁じられていた。

この患者の症例（精神状態、不眠、低酸素血症、および縮瞳）は、急性オピオイド中毒患者において典型的だ。患者にオピオイドの過剰投与が疑われる場合は、気道を評価し（必要に応じて気道確保を行う）、ナロキソンを投与すべきである。呼吸状態安定した上で検査を行う。オピオイドの経皮パッチおよび、最初に逃したかもしれない潜在的な外傷のサインを探す必要がある。

ナロキソン投与目的は、オピオイドの効果を打ち消すというより十分な換気を回復させることである。ナロキソンは静脈内、筋肉内および皮下に投与することができるが、呼吸停止患者の場合、必要に応じてナロキソンを2mgまたは4mgの用量で投与されることが多い。呼吸数の低下がある患者では、低用量(0.04~0.4mg)を静脈内投与して、オピオイドのすべての効果をリバースすることなく換気を改善することができる。

リバースは、オピオイド過剰投与のマネージメントの第一歩に過ぎない。マサチューセッツ州では、オピオイド過剰摂取後に蘇生した患者に、退薬前の薬物使用評価をし、中毒の長期治療のために入院および外来における支援を目標とする。

**Virginia M. Pierce (病理学) :** Kunzler 博士、救急外来と入院中にこの患者に何が起こったのか教えてください。

**Nathan M. Kunzler 博士 (救急) :** フロセミドを投与した後、酸素必要量は減少したが持続した。入院した翌朝までに肺の異常所見は改善した。

**Flores 博士 :** レントゲンでは胸部の前側、外側の肺水腫が改善していた。散在した結節性陰影は持続し誤嚥性肺炎の可能性が考えられた。

**Kunzler 博士 :** 救外では 38.4°C 熱発がありましたが、持続せず。低酸素血症とラ音は改善された。肺炎ではないと考え、抗生物質投与しなかった。入院時にブプレノルフィンによる治療が開始され、かかりつけのいない患者の中毒治療を重視した診療所にフォローアップしてもらう予定がたてられた。C 肝に対する抗体は陽性で 1,120,000IU/ml であった。

**Sarah E. Wakeman 博士 :** この患者の経過は、オピオイド過剰摂取に関連死の危機において典型的な事案である。オピオイド使用障害は、弱っているときに医学的、非医学的にさらされた後におこることがある。オピオイド処方や中毒治療を受けられないオピオイド使用障害患者は、ヘロインや違法フェンタニルの使用に移行しうる。この患者では、メタドンによるオピオイドアゴニスト治療が有効だった。しかし、自己中断し入院治療、住宅治療、中毒による投獄のサイクルに陥った。

オピオイドが最初に処方されたときにスクリーニングとカウンセリングが提供される。

オピオイド使用障害後に効果的な治療を即時に受けられる手段が確保されている。

中毒治療と有害事象を減らすサービスを医療に統合する。

以上の医療介入する機会を逃している事を示している。

医師は中毒についてほとんど教育を受けていないため、大多数の医師は中毒患者のケアや治療法の選択について議論の準備が整っていない。その結果患者は、断片的な治療システムを受けるようかじを取られ、オピオイド使用を避けるうえで有効でない手段をとったり

する。エビデンスによれば、入院患者の解毒プログラムは限定的であり、最も効果的なアプローチは、メタドンまたはブプレノルフィンによる長期オピオイドアゴニスト治療であり、治療の持続性を高め、オピオイドの継続使用、医療費、死亡率を減少させる。

中毒治療薬は入手が困難であった。ハードルが下がり、病弱患者、社会的に孤立した集団に利用可能になると、治療開始および治療維持率が増える。一般病院、救急におけるブプレノルフィンまたはメタドンによる中毒治療の開始は、解毒プログラム、地域治療への紹介よりも高い治療保持率をもたらす戦略である。心理社会的サービスはすべての患者が利用できるようにする必要があるが、薬だけでも効果的にオピオイドの使用を減らすのだ。

残念なことに、オピオイドアゴニスト療法へのアクセスは限られている。救急医の1%のみがブプレノルフィンを処方する権利を保持しており、米国の半分の州ではブプレノルフィンを処方できる専門家はいません。また、薬物療法もヘロインおよび他のオピオイドの中毒治療プログラムに入院している人の中でも比較的少数の患者のための治療計画である。

オピオイドアゴニスト治療をほとんど受けられないのはなぜか？

「中毒を一つ取り除いたところでまた別の中毒におきかえるだけ」という誤解によるものだ。

オピオイドアゴニスト療法の使用を裏付けるデータは膨大であるにも関わらず、医師は受け入れないのだ。中毒者が「自分自身に苦しんでいる」という社会的見解も、医師にも影響を与え、ブプレノルフィン治療を行う頻度が低いことにつながっているのだろう

この場合、こうした誤解がメタドンを早期に中止することにつながったのだろう。しかし、彼の投獄もまた影響したのだろう。投獄されていた人々を含む研究では、強制的な離脱の恐れによってオピオイドアゴニスト療法を受けなくなることを示した。また、釈放後も治療維持率も低いことが分かった。

オピオイド関連死の危機に対する呼びかけもある。新しい治療モデルとして中毒外来への紹介、オピオイドアゴニスト療法をする病院もある。

一方で、薬物中毒に対する罰で収監されている人もいる。

治療の統一は称賛に値するが、今回のように逮捕され治療中断となる場合がある。

**Pierce 博士：**クンズラー博士、退院後、この患者さんはどうでしたか？

**Kunzler 博士：**残念ながら、中毒ケアクリニックでの予定を忘れていました。彼は代わりに、ブプレノルフィンの投与量を自分で減らし、その後、街頭でブプレノルフィンを得ることができなかったときに、ヘロインを使用して再開しました。彼は、オピオイド退薬症状のため退院後 1 ヶ月半で救急に戻り、クロニジン投与された。中毒ケアクリニックでは新しい予定が予定されていたが、患者はそれを逃した。彼はその後、投獄され、受診中断となった。

退院後 7 ヶ月後、患者はこの病院に戻り、プライマリケア医とのケアを確立した。最近、別の病院で入院および外来の中毒ケアプログラムに参加し、6 ヶ月間、ヘロイン使用をやめた。オピオイド使用障害の治療に加えて、C 型肝炎ウイルス感染の治療の専門家への紹介もケアプランに含まれる。

#### 最終診断

おそらくフェンタニル、ヘロインからの、意図しないオピオイド中毒  
オピオイドによる非心原性肺水腫。