

オピオイド

麻酔科蘇生科
北岡智子

オピオイドとは

- ▶ アヘン(オピウム)…ケシの未熟果実に傷をつけて浸出する乳液を乾燥乾固したもの
- ▶ 1803年 アヘンからモルヒネを単離精製(ドイツ)
ギリシアの“眠りの神Morpheus”に由来
- ▶ 1832年 コデイン
- ▶ 1848年 パパベリン



オピオイドの分類

| 生成由来による分類 | | 固有活性による分類 | |
|-----------|---|------------------|--------------------------------|
| 天然性 | モルヒネ コデイン パパベリン | 完全作動薬 | モルヒネ ペチジン フェンタニル |
| 半合成 | ヘロイン ジヒドロコデイン オキシコドン ブプレノルフィン ナロキソン | 部分作動薬 作動薬一拮抗薬 | ブプレノルフィン ペンタゾシン ブトルファノール |
| 合成 | ペチジン フェンタニル レミフェンタニル ブトルファノール ペンタゾシン レバロルフアン | 拮抗薬 | ナロキソン |

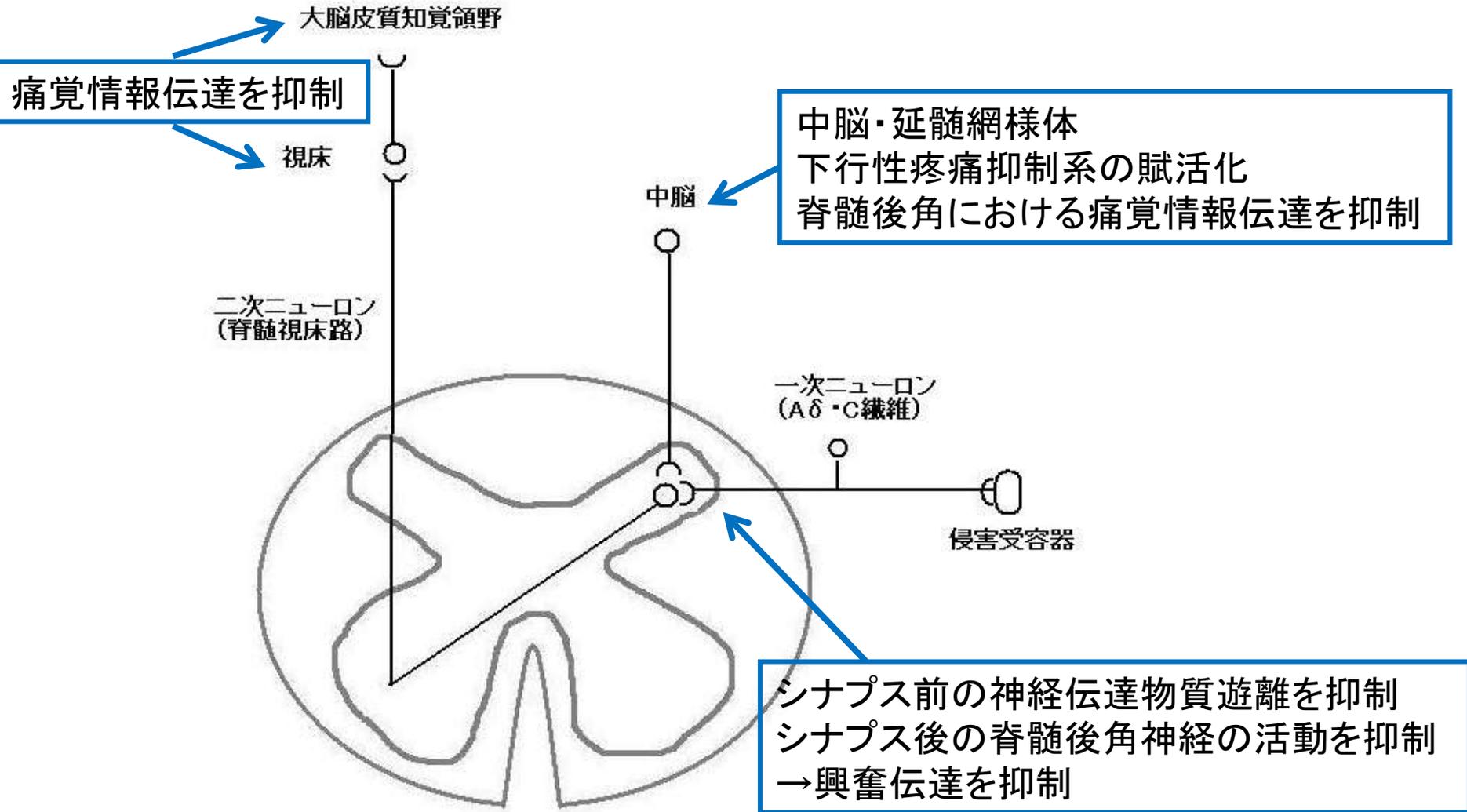
オピオイド受容体の薬理作用

| | 薬物の作用 | | |
|-----------------------------|--|--------------|--------------|
| | 受容体 | 作動薬 | 拮抗薬 |
| 疼痛 上脊髄レベル 脊髄レベル | μ ・ δ ・ κ μ ・ δ ・ κ | 鎮痛 鎮痛 | 効果なし 効果なし |
| 呼吸機能 | μ | 呼吸抑制 | 効果なし |
| 消化管機能 | μ ・ κ | 通過抑制 | 効果なし |
| 精神 | κ | 精神異常 | 効果なし |
| 摂食 | μ ・ δ ・ κ | 摂食増加 | 摂食減少 |
| 意識 | μ ・ κ | 鎮静 | 効果なし |
| 利尿 | κ | 尿量増加 | |
| ホルモン分泌 プロラクチン 成長ホルモン | μ μ あるいは δ | 分泌増加 分泌増加 | 分泌減少 分泌減少 |
| 神経伝達物質放出 アセチルコリン ドパミン | μ δ | 抑制 抑制 | |



オピオイドの作用

1・鎮痛機序



オピオイドの作用

2・脳への影響

脳血流・一定しない

患者の状態だけでなく、併用する薬物にも影響される
亜酸化窒素投与下のテント上腫瘍でレミフェンタニル
($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)とフェンタニル($2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)はいずれも
脳血流低下

頭蓋内圧・影響しない



オピオイドの作用

3・呼吸器系に対する作用

脳幹の呼吸中枢に直接作用

二酸化炭素の換気促進作用↓

低酸素による換気促進↓

呼気時間の延長→呼吸数の低下

高容量

睡眠

高齢

中枢神経系抑制薬物

(吸入麻酔薬・アルコール・バルビツレート・ベンゾジアゼピン)

腎不全

過換気・低二酸化炭素血症

呼吸性アシドーシス

クリアランスの低下(肝血流の減少)

血漿オピオイド濃度の第2のピーク

(筋肉・肺・脂肪・腸からの再取り込み)

疼痛

オピオイドにおける
呼吸抑制の程度と
持続時間を悪化させる要因

オピオイドの作用

5・心血管系に対する作用

心臓への直接作用、特に心筋収縮機構への作用は、多くの
静脈麻酔薬・吸入麻酔薬よりも少ない

心臓の刺激伝導を抑制

房室結節伝導遅延

RP間隔・房室結節不応期・Purkinje繊維の活動電位時間を
延長



オピオイドの作用

4・筋硬直

有意な筋硬直は、患者の意識消失と同時あるいは直後に起こる
バックマスク換気困難←声帯の閉鎖

遅延性の筋硬直→数時間後

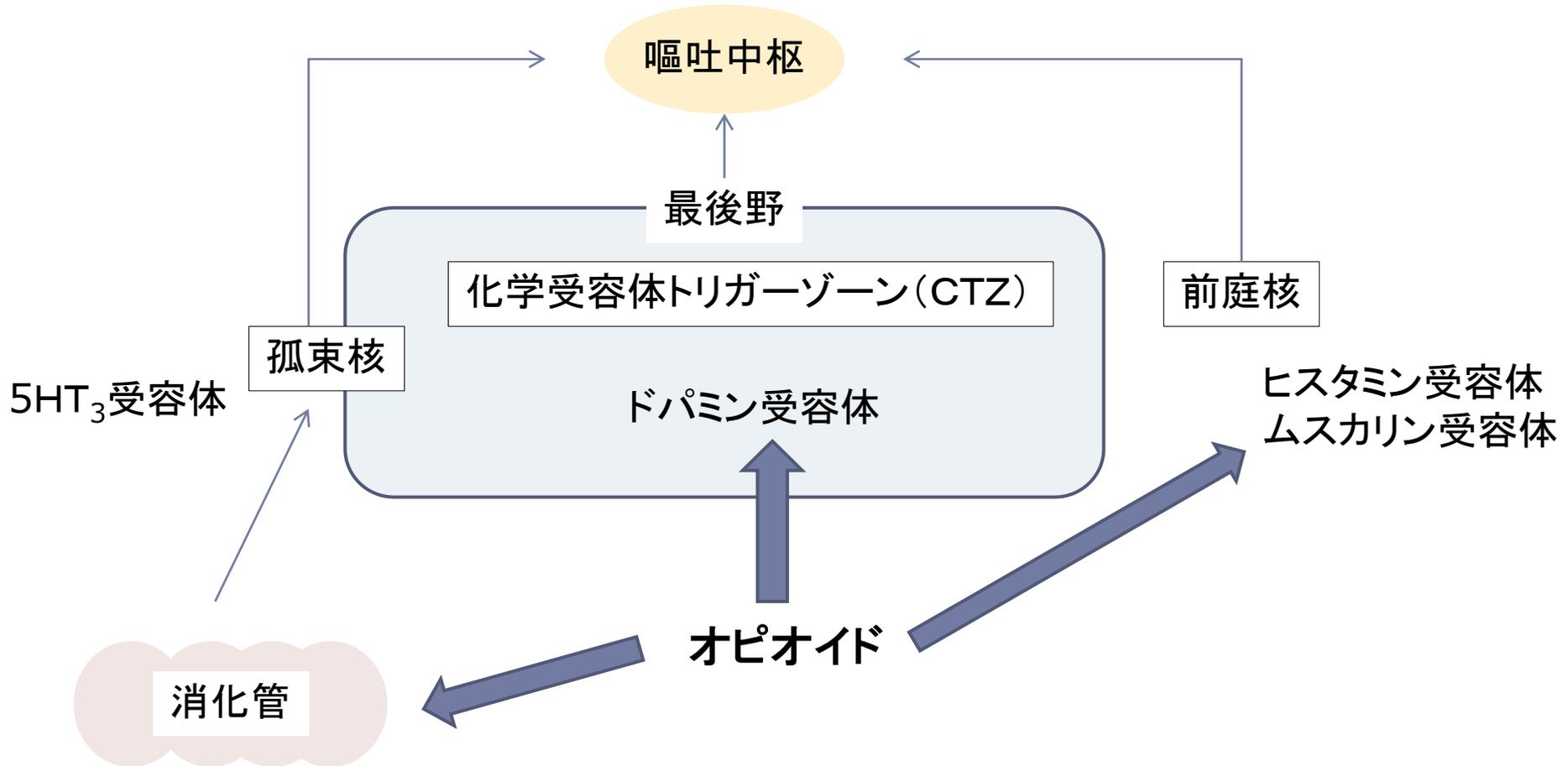
血漿オピオイドの第2のピークと関係

非脱分極性筋弛緩薬の前投与・同時投与で頻度・程度が低下

| 臓器系 | 問題点 |
|------|---|
| 心血管系 | 中心静脈圧↑・肺動脈圧↑・肺血管抵抗↑ |
| 呼吸器系 | コンプライアンス↓・機能的残気量↓・換気↓ 高二酸化炭素血症 低酸素症 |
| その他 | 酸素消費↑ 頭蓋内圧↑ |

オピオイドの作用

6・消化管に対する作用(嘔気・嘔吐)



オピオイドの比較

| | モルヒネ | フェンタニル | レミフェンタニル |
|--------|---------------------|-----------|------------------------------|
| 結合受容体 | μ受容体 | μ受容体 | μ受容体 |
| 代謝 | 肝(グルクロン酸抱合) | 肝(CYP3A4) | 血中・組織機中の 非特異的エステラーゼ(加水分解) |
| 代謝産物 | M-6-G(活性+) M-3-G | ノルフェンタニール | カルボン酸代謝産物 (GI90261) |
| 腎障害の影響 | + | - | - |
| 肝障害の影響 | + | + | - |
| 嘔気・嘔吐 | ++ | ± | |
| 便秘 | + | ± | |
| せん妄 | ++ | ± | |



モルヒネの硬膜外投与

血中濃度 ↑ (6~30分後最高値)
硬膜外腔の血管からの吸収

髄液中濃度 ↑ (60~180分後最高値)
硬膜を透過しくも膜下腔へ移行
(硬膜・くも膜の透過率1.9~3.6%)

特徴: 鎮痛範囲が継時的に頭側へ移動する

- ・モルヒネの脂溶性が低いため、くも膜下腔へ移行したあとも脊髄への浸透性が悪く、髄液循環によって頭側へ移動しながら中枢神経系に作用するため
- ・鎮痛効果は非分節性で作用時間が長い
- ・投与後数時間経過してから呼吸中枢に作用して、遅発性呼吸抑制の原因となりうる



フェンタニルの硬膜外投与

鎮痛作用は硬膜外腔で血管に吸収され全身性に発揮

静脈内と硬膜外腔へのボーラス+持続投与



鎮痛効果・使用量に差がない

血中フェンタニル濃度に差がない

硬膜外腔からくも膜下腔へ移行し脊髄に作用し鎮痛効果を発揮

静脈内と比較し少量で同等の鎮痛効果

血中フェンタニル濃度 静脈

静脈内と硬膜外腔へのボーラ



硬膜外投与は静脈内投与と比

血中濃度が低いにもかかわらず

脂溶性が高いため、硬膜外腔から髄液中に移行しても組織親和性が高く、投与部位近傍の脊髄へ浸透するため

ボーラス投与：脊髄に作用し鎮痛効果を発揮（分節性）

持続投与：血中濃度の上昇を伴って全身性に鎮痛効果を発揮（非分節性）

オピオイドの投与経路による違い(効力比)

| | 経口 | 皮下 | 静脈内 | 硬膜外 | くも膜下 |
|------|----|-----|-----|-----|------|
| モルヒネ | 1 | 2~3 | 3 | 30 | 300 |

親水性が高い
脳への移行が少なく通過速度も遅い

| | 皮下 | 静脈内 | 硬膜外 |
|--------|----|-----|-----|
| フェンタニル | 1 | 1 | 1 |

脂溶性が高い

