

厚生科学研究研究費補助金

医薬安全総合研究事業

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究

総括・分担研究報告書

総合研究報告書

主任研究者 平 賀 一 陽

平成10(1999)～平成12年度(2000)

目 次

I. 総括研究報告

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理の

ガイドラインの有用性に関する研究----- 1

平 賀 一 陽

II. 分担研究報告

1. モルヒネの有効性・安全性を確保するための至適投与法における
科学的方法論の確率に関する研究 ----- 11

福井次矢

2. モルヒネの有効性・安全性を確保するための至適投与法における
科学的方法論の確率に関する研究 ----- 15

大橋京一

3. モルヒネのおよぼす消化管運動機能異常の
解明に関する研究 ----- 22

村国 均

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 27

V. 総合研究報告

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理の

ガイドラインの有用性に関する研究----- 28

平 賀 一 陽

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 39

厚生科学研究研究費補助金

医薬安全総合研究事業

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 平 賀 一 陽

平成 13 (2001) 年 3 月

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究

主任研究者 平賀一陽

国立がんセンター中央病院手術部長

研究要旨

日本緩和医療学会が作成した「Evidence-based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療のガイドライン（以下GLと略す）」（1999年9月発行）の有効性を評価するための臨床試験を行った。

多施設共同臨床試験によるがん患者疼痛調査の結果（介入前、介入後の比較）、介入前後での有意差がみられた主な項目は以下の点であった。

- ①介入後の対象患者数は、106名で、介入前の314名よりかなり少なかった。
- ②疼痛の原因としては、介入後では神経圧迫と内臓転移・浸潤が少なかった。
- ③疼痛部位としては、介入後では腹部が少なかった。
- ④使用された薬剤では、介入後に、経口塩酸モルヒネ、NSAIDsが有意に多くなった。
- ⑤治療開始後の疼痛軽減の度合いは、介入前後でほぼ同じ傾向を示した。
- ⑥副作用（便秘、嘔気・嘔吐、眠気）の割合は、介入後には明らかに減少した。

看護婦、医師へのアンケートによるがん疼痛実態調査では、

- ①GL配布1年後の除痛率は配布後より低下していた。
- ②保存的治療期の患者のモルヒネ経口投与による除痛率はGL配布1年後も維持されていたが、GL配布1年後の末期状態におけるモルヒネ経口投与による除痛率は配布前より低下していた。
- ③モルヒネの説明を患者に行っている医師は配布後の42.1%からGL配布1年後では50.9%と増加していたが、鎮痛薬の選択順位、モルヒネの投与開始時期、モルヒネの中止理由、モルヒネ最高投与量などへの医師のがん疼痛治療に対する診療態度は、GL配布1年後でも変化していなかった。

よりよきモルヒネ投与についての研究のうち、モルヒネがおよぼす消化管運動機能異常の解明に関する研究では、

- ①レバロルフアンはモルヒネによる消化管運動機能異常のうち、小腸上部から胃へ逆伝播する強収縮（retrograde giant contraction-RGC）、および胃の基本的電気律動electrical control activity (ECA) が不規則となって、Dysrhythmiaが出現することを防止した。
- ②十二指腸に強収縮運動（migrating motor complex-MMC）を誘導し、irregular spiking activity 主体のamyogenesis相に移行するため腸管内容の肛門側移送時間を短縮した。
- ③レバロルフアンは疼痛への影響が少ない麻薬拮抗薬でありモルヒネ導入時の副作用対策として前投与、併用投与する有用性があることが判明した。

分担研究者 京都大学大学院医学研究科臨床疫学
福井次矢教授

浜松医科大学臨床薬理学教授 大橋 京一

東邦大学医学部第二外科講師 村國 均

A. 研究の目的

日本緩和医療学会が作成した「Evidence-based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療ガイドライン」(1999年9月発行)の有効性を評価することが目的である。同時にガイドライン(以下GLと省略)のなかでEBMが希薄であるモルヒネの副作用の機序を明らかにして、その対策を確立することである。モルヒネの副作用として頻度の多い便秘、悪心・嘔吐などを制御する薬剤の投与方法について検討する。癌疼痛管理上、モルヒネ投与のGLを設定するうえで有用な投与方法を示唆することを目的とする。

B. 研究方法

I. 多施設共同臨床試験(個々の患者の疼痛治療の推移からの有用性の検討)

1. 臨床試験内容と方法

1) 研究施設及び研究対象

がん診療施設に指定されている国立病院を研究施設とし、施設長に研究の概要を説明したプロトコルを郵送して、参加の意志を確認して代表者を選定してもらった。参加施設に入院している患者のうち、がん疼痛を訴えるがん患者を研究対象とした。

2) 対象患者の登録期間と痛みの評価時期

参加施設の対象病棟に1ヶ月間に入院したがん疼痛を訴える患者全員(WHOのどの段階でもよい)を登録し、今までの方法による除痛治療(自由)を行った。ただし、痛みの評価(アセスメン

ト)は、1週間毎、2週間行った(退院後も追跡)。調査開始後の2週間以内に退院した患者については、外来で調査をして2週間までのデータを揃えた。また、調査開始時点から、例えばエントリー期間の3週間目に入院した患者にがん疼痛が出現した場合には、その時点から2週間を調査(評価)期間とした。

がん疼痛治療GLの配布前(介入前)の調査として、平成11年8月から9月までをエントリー期間とした。GL配布後(介入後)の調査期間は平成12年7月から平成13年3月までとした。

3) 痛みの評価者

対象病院でのがん患者について、プロトコルに基づいて、患者の背景(病期、診断名、疼痛の原因、転移の有無、PSなど)、全身状態、疼痛の原因、使用薬剤、薬の副作用、疼痛の強さの時間経過などについて観察開始時と1週間後、2週間後に観察し、担当医ががん疼痛調査用紙に記録した。疼痛の程度、有痛時間、日常生活の程度、眠気、便秘、嘔気などの副作用の有無を記載してもらい、がん疼痛調査用紙に転記した。

2. 説明会

昨年の患者のエントリーが少なかったため、GL配布後の調査前に臨床研究の目的・方法などを説明する研究打ち合わせ会を平成12年7月に開催した。

3. 臨床研究プロトコル

平成11年8月～9月に患者のエントリーを行い、個々の患者のガイドライン配布前のがん疼痛治療状況を調査した。10月にガイドラインを配布し、ガイドラインに対する医師へのアンケートを行うと同時に、平成12年7月～平成13年3月に配布後の患者のエントリーを行った。

II. 看護婦、医師への癌疼痛実態調査

エントリーした施設に入院しているがん患者の疼痛の出現率・鎮痛法の現状と除痛率などについて看護婦・医師にアンケート調査を行い、昨年の結果と比較検討した。具体的には、看護婦へのアンケート調査の項目は、病期別鎮痛対策患者数(有痛患者)と鎮痛効果(患者が十分に満足する除痛率)、鎮痛法の汎用頻度とそれらの鎮痛効果などである。がん治療医へのアンケート調査項目は、鎮痛法選択の順位、モルヒネ投与の時期、モルヒネ投与時の薬品の説明、モルヒネ経口投与が中止になる原因、今までに経験したモルヒネ経口の最高投与量などである。

GL配布1年後のアンケート調査を平成13年1月に行い、配布直後の同様なアンケート調査と比較検討を行った。さらに、薬剤部に過去5年間の麻薬消費量の実態調査のアンケートを依頼した。

III. よりよきモルヒネ投与についての研究

モルヒネの消化管への作用のEvidenceは少ないので、村國班員がモルヒネ投与時の便秘対策についての研究を担当した。

ビーグル犬(n=3)を全身麻酔下に開腹し、自製した8本の銀針双極電極を胃前庭部、十二指腸、小腸の各漿膜筋層内に埋没固定した。同時に胃瘻(8F多用途チューブ)を造設した。電極、チューブ類は背側皮下から犬用ジャケット内におき術後10日目以降に活動電位を記録した。空腹期強収縮運動migrating motor complex-以下MMCの発現周期、MMC disrupted timeであるamyogenesis期の持続期間と胃の基本的電気律動electrical control activity-以下ECAの分時放電頻度(CPM)と逆行性強収縮運動retrograde giant contraction-以下RGCを観察した。

C. 結果

I. 多施設共同臨床試験(個々の患者の疼痛治療の推移からの有用性の検討)

1. 対象施設と対象患者数

全体の合計420名、平均年齢62.9歳(男性58%)であった。介入前の群は、国立病院37施設の314名の患者(男性58%)、平均年齢は62.5歳であった。介入後の群は、106名(男性58%)、平均年齢は63.7歳であった(p=0.4074)。

2. 患者の全身状態、疼痛の現況

転移のあった患者は、介入前87%、介入後86%(p=0.938)であった。以下同様に、介入前の割合、介入後の割合、およびこれらを比較したp値を示す。

経口摂取が可能であった患者は、介入前81%、介入後87%(p=0.177)であった。

全身状態(PS)の中央値は、介入前、介入後の両群共に2(歩行や身の回りのことができ、日中の50%以上は起居している)であった。

疼痛の原因(複数回答可)を介入前後の群で比較すると、骨転移(前41%、後50%、p=0.123)、神経圧迫(前26%、後12%、p=0.003)、軟部組織浸潤(前25%、後25%、p=0.873)、内臓転移・浸潤(前37%、後18%、p=0.001)、神経障害性(前5%、後8%、p=0.185)、頭蓋内圧上昇(前1%、後1%、p=0.979)であった。

疼痛の部位(複数回答可)を介入の前後の群で比較すると、頭部(前3%、後4%、p=0.713)、上肢肩部(前13%、後10%、p=0.559)、背部(前22%、後23%、p=0.986)、全胸部(前14%、後15%、p=0.723)、腹部(前32%、後20%、p=0.019)、腰部(前25%、後29%、p=0.352)、会陰臀部(前14%、後10%、p=0.372)、下肢部(前18%、後23%、p=0.290)、全身(前3%、後5%、p=0.414)であった。

介入前後の群で検査値を比較すると、ビリルビン(前1.2 mg/dl、後0.9 mg/dl、 $p=0.2691$)、クレアチニン(前2.0 mg/dl、後1.2 mg/dl、 $p=0.0615$)、BUN(前16.8 mg/dl、後16.6 mg/dl、 $p=0.8999$)であった。それぞれの値について、主治医が異常と判断した患者の割合は、ビリルビン(前21%、後11%、 $p=0.036$)、アルブミン(前59%、後49%、 $p=0.127$)、クレアチニン(前13%、後13%、 $p=0.954$)、BUN(前23%、後23%、 $p=0.477$)であった。

3. 使用された薬剤

主なものについて、介入の前後で使われていた割合を比較すると、塩酸モルヒネ(経口)が使われていた患者の割合は(前13%、後25%、 $p=0.004$)、塩酸モルヒネ(注射)(前15%、後7%、 $p=0.022$)、硫酸モルヒネMSコンチン錠(前39%、後38%、 $p=0.856$)、アンベック坐薬(前13%、後6%、 $p=0.041$)、であった。使用されていた主なNSAIDsは、ロキソニン内服(前12%、後20%、 $p=0.040$)、ボルタレン経口(前5%、後1%、 $p=0.069$)、ボルタレン坐薬(前13%、後24%、 $p=0.006$)であった。

4. 痛みの程度

1) 一日を通しての疼痛程度

“0:痛まない”から“3:非常に痛い”の4段階評価で、“0:痛まない”と答えた患者は、介入前の群において、観察開始日は11%であったが、一週間後16%、二週間後20%と、増加していた。経過が進むにつれ、痛みを訴える患者は減少していた。

介入後の群では、開始日11%、一週間後21%、二週間後26%と、同様の傾向が見られた。

以下、介入を行った前後の異なる二群における同じ時点(開始時、一週間後、および二週間後)においてそれぞれ比較を行い、 p 値を示した。

2) 一日の平均有痛時間

平均の有痛時間は、介入前の群では観察開始時

6.7時間であったが、一週間後5.2時間、二週間後4.3時間と、経過が進むにつれて短くなっていた。介入後の群では、開始時8.6時間($p=0.0629$)、一週間後5.8時間($p=0.4573$)、二週間後5.5時間($p=0.0935$)となっていた。

3) 一日の平均睡眠時間

平均の睡眠時間は、介入前の群では観察開始時8.0時間、一週間後7.9時間、二週間後8.2時間と、大きな変化はなかった。介入後の群では、開始時7.4時間($p=0.1122$)、一週間後7.9時間($p=0.8422$)、二週間後8.3時間($p=0.7499$)となっていた。

4) 安静時のVAS

VASによる痛みのスケールは(0mm:全く痛みなし、100mm:最高に痛い)、介入前の群では観察開始時の平均が29mm、一週間後25mmと、次第に低下していた。介入後の群では、開始時32mm($p=0.2933$)、一週間後27mm($p=0.4749$)となっていた。

5) 疼痛時のVAS

同様に、介入前の群では、観察開始時42mm、一週間後37mm、二週間後33mmと、次第に低下していた。介入後の群では、開始時43mm($p=0.7344$)、一週間後36mm($p=0.7996$)、二週間後30mm($p=0.4287$)と次第に低下していた。

6) 最も辛い時期のVAS

介入前の群では観察開始時55mm、一週間後45mm、二週間後39mmと、次第に低下していた。介入後の群でも、開始時51mm($p=0.2509$)、一週間後42mm($p=0.4466$)、二週間後36mm($p=0.4214$)と、次第に低下していた。

7) 最も辛い疼痛の持続時間

介入前の群では観察開始時2.1時間、一週間後1.8時間、二週間後1.5時間と、短縮傾向にあった。介入後の群では、開始時3.3時間($p=0.1100$)、一週間後3.1時間($p=0.0314$)、二週間後3.2時間

($p=0.0054$)となっていた。経過が進むにつれ、患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなっていた。

5. 日常動作

入浴が可能であった患者は、介入前の群では観察開始時64%、一週間後64%、二週間後67%と、大きな変化は無かった。介入後の群では、開始時72%($p=0.159$)、一週間後76%($p=0.037$)、二週間後75%($p=0.182$)となっていた。

6. 薬の副作用

1) 便秘

便秘を訴えた患者は、介入前の群では観察開始時53%、一週間後50%、二週間後53%と、大きな変化は無かった。介入後の群では、開始時33%($p=0.001$)、一週間後35%($p=0.013$)、二週間後39%($p=0.021$)となっていた。

2) 嘔気・嘔吐

嘔気・嘔吐を訴えたものは、介入前の群では観察開始時23%、一週間後25%、二週間後24%と、大きな変化は無かった。介入後の群では、開始時15%($p=0.092$)、一週間後13%($p=0.014$)、二週間後14%($p=0.045$)と変化はなかったが、介入前より少なくなっていた。

3) 眠気

眠気を訴えたものは、介入前の群では観察開始時39%、一週間後48%、二週間後46%となっていた。介入後の群では、開始時29%($p=0.1.7$)、一週間後31%($p=0.004$)、二週間後27%($p=0.002$)と変化はなかったが、介入前より少なくなっていた。

[多施設共同臨床試験の小括]

多施設共同臨床試験によるがん患者疼痛調査の結果(介入前、介入後の比較)、経過とともに、がん患者が感じる疼痛の程度は弱くなり、まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、介入前

は2週間で11%から20%に増加し、介入後では11%から26%に増加していた。介入前後での有意差がみられた主な項目は以下の点であった。

①介入後の対象患者は、106名で、介入前の314名よりかなり少なかった。

②疼痛の原因としては、介入後では、神経圧迫と内臓転移浸潤が少なかった。

③疼痛部位では、介入後では、腹部が少なかった。

④使用された薬剤では、介入後には、経口塩酸モルヒネ、NSAIDsが有意に多くなった。

⑤治療開始後の疼痛軽減の度合いは、介入前後でほぼ同じ傾向を示した。

⑥副作用(便秘、嘔気・嘔吐、眠気)の割合は、介入後に明らかに減少した。

II. 看護婦、医師への癌疼痛実態調査

平成12年1月(配布後)、平成13年1月(配布1年後)に実施したがん診療施設の国立病院を対象にしたがん疼痛の実態調査の結果は次の通りであった。

1. 看護婦へのアンケート結果

1) 入院がん患者

入院がん患者のうち、保存的治療期の患者の占める割合は配布後が14.2%、配布1年後が15.0%、末期状態の患者は配布後が10.7%、配布1年後が12.7%と同じ傾向を示した。

2) 有痛率と除痛率

保存的治療期の患者の有痛率は、配布後が35%、配布1年後が42%で、除痛率は配布後が65.2%、配布1年後が59.1%で、保存的治療期の患者における有痛率も除痛率もGL配布後および配布1年後の間に有意差がなかった。

末期状態の患者の有痛率と除痛率はそれぞれ、配布後が66.7%、66.7%、配布1年後が67.9%、52.8%で、有痛率は変わりがなかったが、末期状

態の患者における除痛率はGL配布1年後の除痛率は配布後より低下していた。

3) モルヒネ使用頻度とその除痛率

保存的治療期の有痛患者での経口モルヒネ使用頻度と除痛率は、それぞれ配布後が32.3%、66.7%、配布1年後が46.9%、71.2%で、保存的治療期の患者におけるモルヒネ経口の使用頻度は有意に上昇し、除痛率は高い水準で維持されていた。

末期状態の有痛患者での経口モルヒネ使用頻度と除痛率は、それぞれ配布後が63.0%、62.0%、配布1年後が41.9%、54.8%で、末期状態の患者における経口モルヒネの使用頻度、除痛率とも低下していた。

末期状態の有痛患者でのモルヒネ注射の使用頻度と除痛率は、それぞれ、配布後が24.3%、67.3%、配布1年後が30.2%、61.3%で、モルヒネ注射の使用頻度は上昇、除痛率は低下する傾向にあった。

4) がん疼痛治療に対する看護婦の意識

病棟におけるがん疼痛治療全体で「満足している」と回答した病棟は配布後で28.8%、配布1年後で31.5%と有意な変化がなかった。WHO方式癌疼痛治療法を実践している医師は配布後が32.4%、配布1年後が38.2%と評価された。

5) モルヒネ服用患者への服薬指導

モルヒネ服用患者への服薬指導を行っている病棟は配布後は47.9%（うち、口頭のみで行っている病棟が32.9%）で、配布1年後は44.8%（うち、口頭のみで行っている病棟が31.5%）と、配布1年後でも配布後より増加していなかった。

2. 医師へのアンケート結果

1) がん治療医へのアンケート結果での鎮痛法の順位

「WHO方式（非ステロイド性抗炎症鎮痛薬→モルヒネ経口）」を実践している医師は配布後が

73.6%、配布1年後が75.0%であった。

2) モルヒネ投与の時期については

「病期に拘らず、必要なら積極的に投与する」と答えた医師は、配布後が82.1%、配布1年後が75.8%とGLの配布1年後は低下傾向を示した。

3) モルヒネ投与時の薬品の説明

「患者にモルヒネ（麻薬）であることを話している」医師は配布後が42.1%、配布1年後が50.9%と、配布1年後は増加していた。

4) モルヒネ経口投与が中止になる原因

「経口摂取不能」の項が配布前、配布後とも一番多く、約70%であった。ついで「副作用のため」の項が、GL配布後が58.3%、配布1年後が58.1%と配布前後および配布1年後の間に有意差がなかった。副作用の内容は嘔気、便秘などの消化器系と眠気、幻覚・混乱などの中樞神経系が主なもので配布前後での有意差はなかった。

5) 経験したモルヒネ経口の最高投与量

経験したモルヒネ経口の最高投与量をみると、60mg以下/日が配布後、配布1年後とも30%前後で、両群間に差が見られなかった。

3. 麻薬消費量の推移

薬剤部に依頼した過去5年間の麻薬消費量の推移は平成7年10月～平成8年9月までが13.4Kg、以下14.6Kg、15.2Kg、13.7Kg、14.5Kg（平成11年10月～平成12年9月）と殆ど変化をしていなかった。内服、坐薬、注射を分けて合計しても、5年間同じようなモルヒネ消費量の推移であった。【看護婦、医師、薬剤部への癌疼痛実態調査の包括】

看護婦、医師へのアンケートによる癌疼痛実態調査では、①GL配布1年後の除痛率は配布後より低下していた。②保存的治療期の患者のモルヒネ経口投与による除痛率はGL配布1年後も向上

したが、末期状態におけるGL配布1年後のモルヒネ経口投与による除痛率は配布前より低下していた。③モルヒネの説明を患者に行っている医師は配布後の42.1%からGL配布1年後では50.9%と増加していたが、鎮痛薬の選択順位、モルヒネの投与開始時期、モルヒネの中止理由、モルヒネ最高投与量などへの医師のがん疼痛治療に対する診療態度は、GL配布1年後でも変化しなかった。モルヒネの消費量も配布前後、1年後とも同じような推移をたどっていた。

III. よりよきモルヒネ投与についての研究

1. モルヒネ (2mg/kgを生理食塩水20mlに溶解し20秒で注入) 単独投与群(n=13)

モルヒネ投与後7~12分で十二指腸から始まる異所性の強収縮運動を観察し496.7±66.8分間amyogenesis相に移行した。胃のECAは不規則性が目立ちbradygastria(2.7±1.3)からtachygastria(12.9±0.3)まで多彩なdysrhythmiaが334.6±28.8分間持続した。RGC発現率は13例中9例(69.2%)であった。

2. レバロルフアン (0.04mg/kg)をモルヒネ投与60分前に皮下注前投与) 群(n=5)

レバロルフアン単独で十二指腸からはじまる異所性MMCを4例、10分以上持続するtachygastriaを3例に認めた。レバロルフアン前投与下のモルヒネによる嘔吐、RGCはなくamyogenesis相の持続時間(分)を(127.5, 198, 138, 275, 482)平均263.6±59.4に短縮した。胃ECAは5CPMで変化しなかった例が3例、72~90分後までTachygastriaが目立つ例が2例、dysrhythmia持続例が1例にみられた。モルヒネのamyogenesis相にレバロルフアンを投与した追加実験ではMMCは104分後に胃から発生し同時にdysrhythmiaは5CPMに回復した。

D. 考察

日本緩和医療学会が作成した「Evidence-based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療のガイドライン」(1999年9月発行)の有効性を評価するための臨床試験を行った。

多施設共同臨床試験によるがん患者疼痛調査の結果(介入前、介入後の比較)、経過とともに、がん患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、介入前では2週間で11%から20%に増加し、介入後では11%から26%に増加していたが、介入後の方が疼痛が改善する傾向にあった。

介入前後での有意差がみられた主な項目は、介入後の対象患者数、疼痛の原因としての神経圧迫と内臓転移・浸潤、疼痛部位では腹部、副作用(便秘、嘔気・嘔吐、眠気)の割合が介入前より少なかった。使用された薬剤では、介入後に経口塩酸モルヒネ、NSAIDsが有意に多くなった。

看護婦へのアンケート結果では、研究参加施設に入院しているがん患者の割合は40%で、病期の割合も、病期ごとの有痛率も配布後、配布1年後ともほぼ同じであった。GL配布1年後の調査結果から、保存的治療期の患者のモルヒネ経口投与による除痛率はGL配布1年後も高い水準に保たれていたが、末期状態におけるGL配布1年後のモルヒネ経口投与による除痛率は配布後より低下していたことが判明した。

モルヒネの説明を患者に行っている医師は配布前後の40%からGL配布1年後では50%を超えたが、鎮痛薬の選択順位、モルヒネの投与開始時期、モルヒネの中止理由、モルヒネ最高投与量などへの医師のがん疼痛治療に対する診療態度は、GL配布前後で変化がなかった。

看護婦評価による入院がん患者の除痛率もGL

配布後は、保存的治療期の患者、末期状態の患者ともGL配布前の除痛率に比して有意に改善していた。また、GL配布後のモルヒネ経口投与による除痛率は保存的治療期の患者、末期状態の患者ともGL配布前のモルヒネ経口投与による除痛率に比して有意に改善していた。しかし、GL配布1年後の調査ではがん疼痛治療が向上していなかった。

「EBMに則ったがん疼痛治療のガイドライン」の有効性を判定するためには、医師がGLをよく理解してGLを遵守した治療を行うことが前提である。がん患者の痛みを緩和するためには、痛みの評価、治療効果の評価、薬物療法、副作用対策、服薬指導の実施などが重要な要素であることをGLは強調している。しかし、看護婦のアンケート調査でもモルヒネの服薬指導を行っている病棟は50%未満であり、その中で文書を用いて行っている病棟は13.3%しかなかった。がん疼痛治療に関与している医師も50%は患者自身にモルヒネの説明を行っていない現状では、「EBMに則ったがん疼痛治療のガイドライン」の有効性を証明出来なかったのは当然の帰結であった。

今回の調査で、実際に文書を用いてモルヒネ服薬指導を行っている病棟に入院しているがん患者（483名）、口頭のみでモルヒネ服薬指導を行っている病棟に入院しているがん患者（1,093）、服薬指導を行っていない・その他・無回答の病棟に入院しているがん患者（1,288）の有痛率は同じであるが、除痛率は保存的治療期の患者で73.9%、62.2%、50.0%、末期状態の患者で62.7%、62.6%、37.7%と文書を用いてモルヒネ服薬指導を行っている病棟の除痛率が高いことが判明した。モルヒネ経口による除痛率も保存的治療期の患者で81.2%、72.3%、63.6%、末期状態の患者で

51.5%、67.5%、44.1%とモルヒネ服薬指導を行っている病棟の除痛率が高かった。末期状態の患者でのモルヒネ注射による除痛率も92.8%、69.2%、42.8%と文書を用いてモルヒネ服薬指導を行っている病棟の除痛率が服薬指導を行っていない病棟に入院中のがん患者より有意に高率であった。

「EBMに則ったがん疼痛治療のガイドライン」の本と患者用のモルヒネ服薬指導用教本「痛み止めの薬の易しい知識」を研究参加施設が希望するだけ配布したが、病院の事情で十分には利用されなかったことが推測される。GLの有用性の研究には、GLが遵守されているかを監視する体制下で行う必要があった。モルヒネの服薬指導の実施率が低いのみでなく、疼痛の程度で「痛みがない」の患者が2週間後でも30%未満であったことから、治療効果が適切に評価されていたかが疑問である。また、副作用に対する対策が改善したとはいえ、介入後の患者で観察開始から2週間後にもなお30%の患者に便秘が出現していたことから、GLの柱の1つである副作用の観察・対処と評価が十分に行われなかったと推測できる。

WHOが癌疼痛治療法を発刊した1986年に全てのがん患者の痛みが除去される目標を14年後の2000年においていることから、ガイドライン配布後の1年数カ月の期間内で、医師のがん疼痛治療への意識・知識・技量が啓発されることは困難であったと推測された。

モルヒネによる消化管運動機能異常を腸管筋電図からみると次の3点に要約される。①十二指腸に強収縮運動 (migrating motor complex-MMC) を誘導しirregular spiking activity 主体の amyogenesis相に移行するため腸管内容の肛門側移送は遅延する。②嘔吐例では小腸上部から胃へ

逆伝播する強収縮 (retrograde giant contraction-RGC) がみられる。③胃の基本的電気律動electrical control activity(ECA)は不規則となり、このDysrhythmiaは悪心との関連性が指摘されている。

レバロルフアンはオピオイド拮抗薬でありモルヒネの作用を緩和すると考えられる。低用量のNaloxoneやNaltrexoneがモルヒネの呼吸抑制に有効であったとの報告がある。モルヒネの生体への作用機序は神経系、内分泌系ともに交錯していること、低濃度でも症状を発現すること、感受性に個体差があることなどによって副作用対策には難渋することになる。疼痛への影響が僅かな投与方法により麻薬拮抗薬を使用可能となれば最もよい副作用対策となると思われる。

副作用のためにモルヒネを中止した経験を有する医師も60%前後で推移していることから、モルヒネの消化管運動機能におよぼす問題点を明らかにしたうえで、その対策を確立する必要がある。

E. 結語

日本緩和医療学会が作成した「Evidence-based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療のガイドライン」(1999年9月発行)の有効性を評価するための臨床試験およびガイドラインのなかでEBMの希薄な項目であるモルヒネの副作用の機序と対応の基礎的実験を行った。

多施設共同臨床試験によるがん患者疼痛調査の結果(介入前、介入後の比較)、介入前後での有意差がみられた主な項目は、副作用(便秘、嘔気・嘔吐、眠気)の割合が介入前より少なかった。使用された薬剤では、介入後に経口塩酸モルヒネ、NSAIDsが有意に多くなった。

看護婦へのアンケート結果では、GL配布1年

後の調査結果から、保存的治療期の患者のモルヒネ経口投与による除痛率はGL配布1年後も向上したが、末期状態におけるGL配布1年後のモルヒネ経口投与による除痛率は配布前より低下していたことが判明した。

モルヒネの説明を患者に行っている医師は配布前後の42.1%からGL配布1年後では50.9%を超えたが、鎮痛薬の選択順位、モルヒネの投与開始時期、モルヒネの中止理由、モルヒネ最高投与量などへの医師のがん疼痛治療に対する診療態度は、GL配布前後で変化がなかった。

がん患者の痛みを緩和するためには、痛みの評価、治療効果の評価、薬物療法、副作用対策、服薬指導の実施などが重要な要素であることをGLは強調している。しかし、看護婦のアンケート調査でもモルヒネの服薬指導を行っている病棟は50%未満であり、その中で文書を用いて行っている病棟は13.3%しかなかった。がん疼痛治療に関与している医師も50%は患者自身にモルヒネの説明を行っていない現状では、「EBMに則ったがん疼痛治療のガイドライン」の有効性を証明出来なかった。

WHOが癌疼痛治療法を発刊した1986年に全てのがん患者の痛みが除去される目標を14年後の2000年においていることから、ガイドライン配布後の1年数カ月の期間内で、医師のがん疼痛治療への意識・知識・技量が啓発されることは困難であったと推測された。

レバロルフアンはモルヒネによる消化管運動機能異常のうち、小腸上部から胃へ逆伝播する強収縮(retrograde giant contraction-RGC)、および胃の基本的電気律動electrical control activity(ECA)が不規則となって、Dysrhythmiaが出現することを防止し、十二指腸に強収縮運動

(migrating motor complex-MMC)を誘導し irregular spiking activity 主体のamyogenesisに相に移行するため腸管内容の肛門側移送時間を短縮した。レバロルフアンは疼痛への影響が少ない麻薬拮抗薬でありモルヒネ導入時の副作用対策として前投与、併用投与する有用性がある。

副作用のためにモルヒネを中止した経験を有する医師も60%前後で推移していることから、モルヒネの消化管運動機能におよぼす問題点を明らかにしたうえで、その対策を確立する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ①平賀一陽、「がん疼痛治療ガイドライン」作成の意義、血液・腫瘍科39(6):500-506、1999
- ②福井次矢、Evidence-based Medicine (EBM)の手順と意義、麻酔48(増刊):S12-S22、1999
- ③福井次矢、診療ガイドラインの作成方法、JIM10:14-17、1999
- ④平賀一陽：がんの痛みに対するモルヒネの有効な使い方と臨床の実際。がんの痛みは除去できるモルヒネの正しい使い方、「1999/2000講習会」講演録。ミクス社、15-69、2000.04.25.東京。
- ⑤平賀一陽：WHO方式癌疼痛治療法（4）本邦における癌疼痛治療の現状と問題点。Clinical Neuroscience 18(9):988-989、2000.
- ⑥平賀一陽：WHO方式癌疼痛治療法（5）EBMに則ったがん疼痛治療ガイドラインの作成とその意義。Clinical Neuroscience 18(10):1120-1121、2000.
- ⑦村國 均 緩和医療学講座ABC：モルヒネの悪心・嘔吐におよぼすメカニズムとその対策。緩和

医療学3(1):72-78.2001.

2. 学会発表

- ①平賀一陽：モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究。第38回日本癌治療学会。2000、10月24日（火）
- ②Hitoshi Murakuni, Tadaaki Shiba, Yukuo Tsugu: Effect of Daily Morphine Administration on Gastro-intestinal Motility 16th Collegium International Chirurgiae Digestivae(CICD), Madrid 1998, Sep, 18
- ③村國 均、清宮清二、若林峰生、柴 忠明：モルヒネのおよぼす消化管運動異常について。第36回日本癌治療学会、福岡1998、10
- ④村國 均 清宮清二 柳澤輝昌ほか：消化管におよぼすMorphineの影響。第一回日本国際消化管運動研究会、長崎1999、4、24
- ⑤村國 均 清宮清二 島田長人 柴 忠明：Morphineのおよぼす悪心・嘔吐などの消化器症状の解明とその対策。第55回日本消化器外科学会総会、宮崎2000、7
- ⑥村國 均 柴 忠明：臨床外科医のためのがん疼痛治療ガイドライン作成のこころみ。第62回日本臨床外科医学会（ワークショップ3）名古屋2000、11

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究

分担研究者 福井 次矢

京都大学大学院医学研究科臨床疫学教授

研究要旨

日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会による「Evidence-based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（1999年9月発行）の有効性を評価するための対照データとして、本ガイドライン配布後の、がん患者での除痛状況を昨年度と比較し調査した。

対象病院でのがん患者について、プロトコルに基づき、患者の背景、全身状態、疼痛の原因、使用薬剤、薬の副作用、疼痛の強さの時間経過などについて観察開始時と1週間後、2週間後に観察し、記録した。

A. 研究目的

日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会による「Evidence-based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（1999年9月発行）の有効性を評価するための対照データとして、本ガイドラインを用いる前(介入前)の、がん患者での除痛状況について調査した。

B. 研究方法

対象病院でのがん患者について、プロトコルに基づき、患者の背景、全身状態、疼痛の原因、使用薬剤、薬の副作用、疼痛の強さの時間経過などについて観察開始時と1週間後、2週間後に観察し、記録した。

C 結果

I 患者背景

対象患者

全体の合計420名、平均年齢62.9歳(男性58%)であった。

介入前の群は、国立病院37施設の314名の患者(男性58%)、平均年齢は62.5歳であった。

介入後の群は、106名(男性58%)、平均年齢は63.7歳であった($p=0.4074$)。

転移の有無

転移のあった患者は、介入前87%、介入後86%($p=0.938$)であった。

以下同様に、介入前の割合、介入後の割合、お

よびこれらを比較した p 値を示す。

入院外来の区別

対象患者のうち、外来通院中の患者は介入前 13%、介入後 14%、入院治療中の患者は介入前 87%、介入後 86%($p=0.723$)であった。

入院の目的

入院患者において、入院の目的(複数回答可)を介入前後の群で比較すると、手術(前 5%、後 2%、 $p=0.419$)、化学療法(前 28%、後 25%、 $p=0.479$)、放射線療法(前 25%、後 35%、 $p=0.025$)、緩和医療(前 44%、後 42%、 $p=0.836$)であった。

経口摂取

経口摂取が可能であった患者は、介入前 81%、介入後 87%($p=0.177$)であった。

全身状態 (PS)

全身状態 (PS) の中央値は、介入前、介入後の両群共に 2 (歩行や身の回りのことができ、日中の 50%以上は起居している)であった。

疼痛の原因

疼痛の原因(複数回答可)を介入前後の群で比較すると、骨転移(前 41%、後 50%、 $p=0.123$)、神経圧迫(前 26%、後 12%、 $p=0.003$)、軟部組織浸潤(前 25%、後 25%、 $p=0.873$)、内臓転移浸潤(前 37%、後 18%、 $p=0.001$)、神経障害性(前 5%、後 8%、 $p=0.185$)、頭蓋内圧上昇(前 1%、後 1%、 $p=0.979$)であった。

疼痛部位

疼痛の部位(複数回答可)を介入の前後の群で比較すると、頭部(前 3%、後 4%、 $p=0.713$)、上肢

肩部(前 13%、後 10%、 $p=0.559$)、背部(前 22%、後 23%、 $p=0.986$)、全胸部(前 14%、後 15%、 $p=0.723$)、腹部(前 32%、後 20%、 $p=0.019$)、腰部(前 25%、後 29%、 $p=0.352$)、会陰臀部(前 14%、後 10%、 $p=0.372$)、下肢部(前 18%、後 23%、 $p=0.290$)、全身(前 3%、後 5%、 $p=0.414$)であった。

検査所見

介入前後の群で検査値を比較すると、ビリルビン(前 1.2 mg/dl、後 0.9 mg/dl、 $p=0.2691$)、クレアチニン(前 2.0 mg/dl、後 1.2 mg/dl、 $p=0.0615$)、BUN(前 16.8 mg/dl、後 16.6 mg/dl、 $p=0.8999$)であった。それぞれの値について、主治医が異常と判断した患者の割合は、ビリルビン(前 21%、後 11%、 $p=0.036$)、アルブミン(前 59%、後 49%、 $p=0.127$)、クレアチニン(前 13%、後 13%、 $p=0.954$)、BUN(前 23%、後 23%、 $p=0.477$)であった。

使用された薬剤

主なものについて、介入の前後で使われていた割合を比較すると、塩酸モルヒネ(経口)が使われていた患者の割合は(前 13%、後 25%、 $p=0.004$)、塩酸モルヒネ(注射)(前 15%、後 7%、 $p=0.022$)、硫酸モルヒネMSコンチン(経口)(前 39%、後 38%、 $p=0.856$)、アンバック座薬(前 13%、後 6%、 $p=0.041$)、であった。使用されていた主な NSAIDs は、ロキソニン内服(前 12%、後 20%、 $p=0.040$)、ボルタレン経口(前 5%、後 1%、 $p=0.069$)、ボルタレン座薬(前 13%、後 24%、 $p=0.006$)であった。

II 痛みの程度とその治療、副作用について

一日を通しての疼痛程度

“0:痛まない”から“3:非常に痛い”の4段

階評価で、“0: 痛まない”と答えた患者は、介入前の群において、観察開始日は11%であったが一週間後16%、二週間後20%と、増加していた。経過が進むにつれ、痛みを訴える患者は減少していた。

介入後の群では、開始日11%、一週間後21%、二週間後26%と、同様の傾向が見られた。

以下、介入を行った前後の異なる二群における同じ時点（開始時、一週間後、および二週間後）においてそれぞれ比較を行い、p値を示した。

一日の有痛時間

平均の有痛時間は、介入前の群では観察開始時6.7時間であったが、一週間後5.2時間、二週間後4.3時間と、経過が進むにつれて短くなっていた。

介入後の群では、開始時8.6時間(p=0.0629)、一週間後5.8時間(p=0.4573)、二週間後5.5時間(p=0.0935)となっていた。

一日の睡眠時間

平均の睡眠時間は、介入前の群では観察開始時8.0時間、一週間後7.9時間、二週間後8.2時間と、大きな変化はなかった。

介入後の群では、開始時7.4時間(p=0.1122)、一週間後7.9時間(p=0.8422)、二週間後8.3時間(p=0.7499)となっていた。

安静時のVAS

VASによる痛みのスケールは(0: 全く痛みなし、100: 最高に痛い)、介入前の群では観察開始時の平均が29、一週間後25と、次第に低下していた。

介入後の群では、開始時32(p=0.2933)、一週間

後27(p=0.4749)となっていた。

疼痛時のVAS

同様に、介入前の群では、観察開始時42、一週間後37、二週間後33と、次第に低下していた。

介入後の群では、開始時43(p=0.7344)、一週間後36時間(p=0.7996)、二週間後30(p=0.4287)となっていた。

最も辛い時期のVAS

介入前の群では観察開始時55、一週間後45、二週間後39と、次第に低下していた。

介入後の群では、開始時51(p=0.2509)、一週間後42(p=0.4466)、二週間後36(p=0.4214)となっていた。

最も辛い疼痛の持続時間

介入前の群では観察開始時2.1時間、一週間後1.8時間、二週間後1.5時間と、短縮傾向にあった。

介入後の群では、開始時3.3時間(p=0.1100)、一週間後3.1時間(p=0.0314)、二週間後3.2時間(p=0.0054)となっていた。

経過が進むにつれ、患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなっていた。

入浴

入浴が可能であった患者は、介入前の群では観察開始時64%、一週間後64%、二週間後67%と、大きな変化は無かった。

介入後の群では、開始時72%(p=0.159)、一週間後76%(p=0.037)、二週間後75%(p=0.182)となっていた。

便秘

便秘を訴えた患者は、介入前の群では観察開始時53%、一週間後50%、二週間後53%と、大きな変化は無かった。

介入後の群では、開始時33%($p=0.001$)、一週間後35%($p=0.013$)、二週間後39%($p=0.021$)となっていた。

嘔気、嘔吐

嘔気嘔吐を訴えたものは、介入前の群では観察開始時23%、一週間後25%、二週間後24%と、大きな変化は無かった。

介入後の群では、開始時15%($p=0.092$)、一週間後13%($p=0.014$)、二週間後14%($p=0.045$)となっていた。

眠気

眠気を訴えたものは、介入前の群では観察開始時39%、一週間後48%、二週間後46%となっていた。

介入後の群では、開始時29%($p=0.1.7$)、一週間後31%($p=0.004$)、二週間後27%($p=0.002$)となっていた。

D. 考察

介入前後での有意差がみられた主な項目は以下の点であった。

1. 介入後の対象患者は、106名で、介入前の314名よりかなり少なかった。
2. 疼痛の原因としては、介入後で、神経圧迫と内臓転移浸潤が少なかった。
3. 疼痛部位では、介入後で、腹部が少なかった。
4. 使用された薬剤では、介入後に、経口塩酸モルヒネ、NSAIDsが有意に多くなった。
5. 治療開始後の疼痛軽減の度合いは、介入前後ではほぼ同じ傾向を示した。

6. 副作用(便秘、嘔気・嘔吐、眠気)の割合は、介入後に明らかに減少した。

E. 結論

研究協力者

・松井邦彦(京都大学大学附属病院総合診療部)

文 献

- 1) 松井邦彦、福井次矢。EBM(Evidence-based Medicine)と臨床中毒。中毒研究12:353-359, 1999
- 2) 福井次矢。Evidence-based Medicine (EBM)の手順と意義。麻酔 48 (増刊):S13-S22, 1999
- 3) 福井次矢。診療ガイドラインの作成方法。JIM 10:14-17, 1999
- 4) 福井次矢。EBMに基づいた診療ガイドラインの作り方。EBM ジャーナル 1: 438-443, 2000
- 5) 小川 弘、福井次矢。診療ガイドラインを評価する。EBM ジャーナル 1: 444-450, 2000

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネの有効性・安全性を確保するための至適投与法における

科学的方法論の確立に関する研究

分担研究者 大橋 京一

浜松医科大学臨床薬理学教授

研究要旨

癌性疼痛を有し、モルヒネの投与により疼痛がコントロールされている患者を対象とし、モルヒネの母集団薬物動態解析を行い、NONMEMにて母集団薬物動態パラメーターを求めた。この母集団薬物動態パラメーターを利用することにより、個々の患者より得られた1点の血中モルヒネ濃度より、目的とする血中濃度に達する投与計画を立てることが可能になった。

A. 研究目的

モルヒネの薬物動態と薬力学の関係は種々の要因に影響されていると考えられる。従来モルヒネの投与量は十分な臨床薬理的検討が行われておらず、経験的に投与量を決めているのが現状である。モルヒネの血中濃度と薬効との関係を検討するため、母集団薬物動態論の臨床応用への基礎的検討は行われていない。本研究ではモルヒネ投与により疼痛がコントロールされている患者を対象として母集団薬物動態理論を用いモルヒネの母集団薬物動態パラメータを算出する。さらに、モルヒネ及び代謝物の血中濃度と薬効を検討し、これらに影響する因子を解析するための基礎検討が目的である。

・研究対象

モルヒネ投与により癌性疼痛がコントロールされている入院患者を対象とした。参加医療機関は国立四国ガンセンター、国立佐賀病院、福井医科大学附属病院、浜松医科大学附属病院、国立大阪病院であり、各施設の倫理委員会の承認を得て実施した。インフォームド・コンセントが得られた患者41名を対象とした。年齢は 60.9 ± 13.1 (mean \pm s.d ; 32-85) 歳、体重は 51.3 ± 12.2 (27.0-90.0) kgであり、被験者より得られた120サンプルを母集団薬物動態解析に用いた。

今回の研究では、肝機能検査値のうちAST、ALT値の一方あるいは両者ともに100 IU以上を示した症例群を肝機能異常群（経口投与患者群の8例、持続点滴患者群の3例）と、両者とも100 IU以下を示した症例群を正常群として、モルヒネ肝代謝

に対する肝機能の影響についても併せて検討した。

B. 研究方法

1) 採血方法

採血は、モルヒネ血中濃度が定常状態に達した時点で、MSコンチン投与症例は1人当たり1~3回、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴症例は1回行った。

2) 血中濃度測定方法

モルヒネおよびその代謝物 morphine-3-glucuronide(M-3-G) および morphine-6-glucuronide(M-6-G)の血中濃度測定は、HPLCにより実施した。本HPLC法は、Svenssonら^{1),2)}の方法を一部改良したもので³⁾、血漿試料をディスパーザブルカラムで前処理した後HPLCに注入し、逆相カラムで分離して、血漿中のモルヒネおよびM-6-Gはクーロメトリーで、M-3-Gは紫外吸光光度検出器で測定した。

3) Pharmacokinetic Model

今、 $t=t_1$ において各コンパートメントの薬物量がわかっている状態で、 $t=t_2$ において薬剤が投与(d)され、一方、点滴も t_1 より t_2 まで k_0 の速度で行われた場合は以下の式で各コンパートメントの薬物の物質収支は表される。

$$X_2^i = X_1^i \exp(-Kel \Delta t) + X_1^i Kab / (Kab \cdot Kel) \times \text{式 (1)}$$

$$[\exp(-Kel \Delta t) \cdot \exp(-Kab \Delta t)] + Ko / Kel \times [1 - \exp(-Kel \Delta t)]$$

$$X_2^i = X_1^i \cdot \exp(-Kab \Delta t) + Fd \quad \text{式 (2)}$$

$$C = X_2^i / V \quad \text{式 (3)}$$

$$CL = Kel \times V \quad \text{式 (4)}$$

ここで X_1^i は t_1 における体内薬物量で、 X_2^i は t_2 における体内薬物量である。

X_1^i は t_1 における吸収部位の薬物量、 X_2^i は t_2 における吸収部位の薬物量である。 k_0 は($t_2 - t_1$)の間の点滴速度で、 C は予測血中濃度、 F は吸収率、 Kab は吸収速度、 d は投与量、 V は分布容積、 CL はクリアランス、 Δt は t_2 と t_1 の時間間隔即ち($t_2 - t_1$)である。ただし、 t_2 は少なくともそれまでは k_0 で点滴が行われていた場合である。

また、クリアランス(CL)をパラメータ(θ_{CL})、分布容積(V)をパラメータ(θ_v)として次の式が得られる。

$$\theta_{CL} = Kel \theta_v \quad \text{式 (5)}$$

ここで Kel は消失速度定数である。

パラメータ θ_{CL} 及び θ_v が種々の要因によりその値が異なるかを統計的に検討するために θ_{CL} 及び θ_v を以下のように設定した。

$$\theta_{CL} = \theta_{CL0} \prod_{k=1}^K \xi_k \quad \text{式 (6)}$$

ここで、求めるパラメータのクリアランス(θ_{CL})は、標準的な母集団の平均パラメータ(それぞれ θ_{CL0})に種々の要因による変化率(ξ_k)を掛けたものである。 k は第 k 番目の要因であり、 ξ_k はその要因がある場合は θ_k 、それ以外は1となる変数と定義する。

基準は65歳未満、肝機能正常、胸・腹水無しとし、クリアランスに対する影響要因として、65歳以上、肝機能異常、胸・腹水有りをそれぞれ θ_1 、 θ_2 、 θ_3 とし、分布容積に対する影響要因として、胸・腹水有りを θ_8 として検討した。

4) Pharmacostatistical Model

誤差モデルとして、個体内変動は等誤差 (ε)、個体間変動 (η) は比例誤差をモデルを用いて検討した。

$$C_{ij} = C_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad \text{式 (7)}$$

$$CL_i = CL_j (1 + \eta_{CLi}) \quad \text{式 (8)}$$

ここで、 C_{ij} は患者 i における j 番目の実測の血中モルヒネ濃度で、 C_{ij} は患者 i における j 番目の予測血中モルヒネ濃度である。個体間変動 η_{CLi} を上記に示す式により設定し、正規分布を仮定した。

$$E(\eta) = 0, \quad \text{Var}(\eta) = \omega^2$$

$$E(\varepsilon) = 0, \quad \text{Var}(\varepsilon) = \sigma^2$$

5) NONMEM による解析

モデル式を用いて入院患者 41 例、120 ポイントの定常状態での血中モルヒネ濃度データを最尤度推定法の手法により NONMEM を用い母集団薬物動態パラメータを求めた。また、尤度比検定によりモデルの最適化 (モルヒネクリアランスに対する影響因子の効果の判定) を行った⁹⁾。モデルの選択基準は、NONMEM により算出される対数尤度を示す目的関数の値 (OBJ) の差 (-2LLD) は χ^2 分布に近似的に従い、自由度は固定したパラメータの数に等しい。そこでパラメータの一つを帰無仮説値に固定したときとしないときの目的関数の差が 3.841 ($p < 0.05$) より大きい場合にそのパラメータを統計的に有意と判定した。

C 結果

図 1 は血中モルヒネ濃度の予測値と実測値の散布図である。また、NONMEM により算出されたモルヒネの母集団薬物動態値の平均値 (表 1) は、分布容積 10.3 (L/kg)、クリアランス 18.2

(mL/min/kg)、バイオアベイラビリティ 49.4 (%) という結果を得た。

最終モデルは、年齢を影響要因として含む式となった (式 5)。

$$CL(\text{mL/min/kg}) = 18.2 \times \xi_1 \quad (5)$$

ここで、 ξ_1 は患者年齢が 65 歳以上の時は 1.24 で、65 歳未満の患者に比しモルヒネクリアランスが大きくなる結果を得た。今回検討した他の要因の肝障害、胸水・腹水の有無は、定常状態でのモルヒネクリアランスにおいては影響を及ぼさなかった。また、分布容積、クリアランスおよびバイオアベイラビリティにおける個体間変動 (CV%) は、それぞれ 48%、21.6%、41.4% であった。

今回の研究により得られたモルヒネの母集団パラメータ (平均値、影響因子の影響率、個体間変動、個体内変動) を用い、パーソナルコンピュータ用投与計画ソフトにより、癌患者 (60 歳、体重 45kg) の MS コンチン投与設計を行った結果が図 2 である。図 2 a は、モルヒネの平均薬物動態値のみを用い投与設計を行った時の血中モルヒネ濃度シミュレーションカーブである。図 2 b は、モルヒネの母集団パラメータを用い、ベジアンソフト (母集団パラメータを用い、1 点の血中濃度値から投与計画を可能とするパーソナルコンピュータ用ソフト) を用い投与設計を行った時の血中モルヒネ濃度シミュレーションカーブである。血中モルヒネ濃度の実測値を丸印で示してある。母集団パラメータを用いたベジアンソフトによる投与設計の方が、予測が実測値により近似した。

D. 考察及び結論

今回の研究では、モルヒネクリアランスにおいて、高齢患者 (65 歳以上) では高値を示す結果であった。一般に薬物動態においては加齢とともに