

ことを目的に実施している。

B. 研究方法

1) モルヒネ代謝率測定

癌疼痛患者で、硫酸モルヒネ徐放製剤 (MS コンチン及びカディアン) を経口投与されている入院患者 25 症例 (年齢 61.6 ± 11.9 歳、体重 52.0 ± 8.3 kg)、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴を受けている入院患者 10 症例 (年齢 62.2 ± 15.8 歳、体重 46.1 ± 13.9 kg) を対象とした。本研究は各施設の倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいた遺伝子倫理委員会の承認を得た後に実施した。また、採血にあたっては、その内容を本人またはその家族に十分に説明し、本人またはその家族より文書にて同意を得た。

採血は、血中モルヒネ濃度が定常状態に達した時点で行った。硫酸モルヒネ徐放製剤投与群では投与直前、投与後 2 時間、6 時間の計 3 回であり、MS コンチン投与 12 症例、カディアン投与 13 症例であった。一方、塩酸モルヒネ注射液の持続点滴投与群は 1、2 回行った。また、血中モルヒネ代謝物濃度/モルヒネ濃度 (M-3-G/M 及び M-6-G/M) 率の時間薬理学的変動を検討するため、モルヒネ持続点滴中の 4 症例から昼 (12:00) と夜 (24:00) の 2 回採血を行った。

モルヒネおよびその代謝物、M-3-G、M-6-G の血漿中濃度測定は、Konishi らの方法⁵⁾ に準じて HPLC 法にて行った。前処理は Mason らの方法⁶⁾ により行った。測定感度

は、M-3-G:20ng/mL, M-6-G:1ng/mL である。

今回の研究では、肝機能検査の AST、ALT 値がいずれか一方または両者とも 100 IU 以上を示した症例群を肝機能障害群 (経口投与患者群の 8 例、持続点滴患者群の 3 例) とし、AST、ALT 値がいずれも 100 IU 以下を示した症例群を肝機能正常として、M-3-G/M 率に対する肝機能の影響について検討した。

M-3-G / M 率におけるモルヒネ点滴時と経口投与時の有意差は、独立した 2 群の差の検定を Student, s t-test を用いて、また、M-3-G / M 率および血中モルヒネ濃度/投与量率の各採血時間群の有意差は、一元配置分散分析法 (One-factors ANOVA) を用いて統計学的検討を行った。

2) UGT2B7 遺伝子多型測定

モルヒネ代謝酵素の UGT2B7 には 802 番目の塩基において C から T へ転移する遺伝子多型が認められている。その変異を調べる方法として PCR-RFLP 法を用いて測定を行っている。まず、血液から、DNA を抽出し、変異部位を含んだ DNA 断片を PCR で増幅する。PCR によりできた産物を制限酵素の一つである MnlI を用いて切断する。MnlI では通常の遺伝子では切断されるが、変異があると切断されないため、変異の有無が判定可能となる。この方法を確立し、遺伝子多型の解析を行っている。また、UGT2B7 のプロモータ部位の遺伝子多型検索のため、シーケンス法を用いて、UGT2B7 遺伝子配列の調査も行っている。

C. 研究結果

モルヒネ経口製剤 (MS コンチンあるいはカディアン) の投与症例における M-3-G/M 率の経時変化は、MS コンチンでは投与前値 39.9 ± 20.8 、2 時間値 29.1 ± 15.4 、6 時間値 34.8 ± 18.4 (平均値 \pm S.D.)、カディアンでは投与前値 36.0 ± 28.0 、2 時間値 32.4 ± 21.3 、6 時間値 31.4 ± 27.7 であった。両薬剤間に差は認められなかった。一方、M-6-G/M 率の経時変化では カディアン：直前値 8.6 ± 7.3 、2 時間値 8.1 ± 5.8 、6 時間値 7.9 ± 7.5 、MS コンチン：直前値 9.3 ± 5.7 、2 時間値 7.3 ± 4.2 、6 時間値 8.6 ± 5.1 であり、M-6-G/M 率においても両薬剤間に差を認めなかった。

肝機能障害患者群と正常群の間で M-3-G/M 率は、有意な差を認めなかった。モルヒネ持続点滴時の M-3-G/M 率は 15.3 ± 12.9 、経口製剤 (MS コンチンおよびカディアン) の投与直前の M-3-G/M 率は 38.6 ± 25.7 で、経口投与症例群の方が持続点滴症例群に比し有意に高い結果を得た ($p < 0.01$)。

モルヒネ持続点滴および MS コンチン、カディアン投与直前の M-3-G/M 率は、投与経路によらず最大値と最小値の間にはそれぞれの投与経路において約 10 倍の個人差が認められた (点滴 49.7 、 5.7 、MS コンチン 63.1 、 7.6 、カディアン 129.8 、 10.0)。M-3-G/M 率の日内変動では、昼と夜の M-3-G/M 率に差を認めなかった。また、研究期間中、全症例とも腎機能、心機能に変化を認めなかった。

モルヒネ代謝率の大きな個人差はモルヒネの薬物代謝酵素活性に遺伝子多型の存在を強く示唆するものである。このため現在、UGT2B7 における遺伝子変異の C802T について解析を行っているところであり、10 名について UGT2B7 の C802T を測定したところ全てに変異は認められなかった。

D. 考察

モルヒネは主に肝薬物代謝酵素である UGT によってグルクロン酸抱合され、主代謝物である M-3-G になる。血中 M-3-G 濃度は、経口投与後すぐに上昇し、モルヒネの約 25 倍となる。尿中あるいは血中の M-3-G/M 率は、肝の酵素活性を反映し、モルヒネの肝代謝能を示す指標であると報告されている⁷⁾。今回の研究において、モルヒネ経口製剤を投与されている全症例における M-3-G/M 率の経時変化は、いずれの製剤も投与直前、投与後 2hr と 6hr の M-3-G/M 率において有意な差を認めなかった。そこで今回、モルヒネの経口投与製剤においては吸収が終了したと思われる投与直前の M-3-G/M 率を用いてモルヒネ代謝率を評価した。経口投与群の M-3-G/M 率は、持続点滴群に比し、有意に高値を示す結果を得た。

今回の研究では、M-3-G/M 率への肝機能障害の影響は認められなかった。2 ヶ月以上 AST, ALT 値が 100 IU/L 以上持続した示した肝硬変合併症例では、明らかなモルヒネ代謝能の低下が認められたとの報告がある⁸⁾。本研究では、全症例とも、2 ヶ月以上肝機能の高値が持続してはいなかった。また、

モルヒネの代謝は肝血流に依存し、肝血流量に影響を及ぼす病態であれば M-3-G/M 率に影響が認められる可能性が考えられる。しかし、本研究の症例においては心機能の変化はなく、肝血流に影響を与える薬物の併用、また手術も行われておらず、本研究実施時に肝血流量の変動が生じる要因は認めなかった。

肝の UGT 活性は、モルヒネの薬物動態の重要な決定要因であり、モルヒネのバイオアベイラビリティにおける個人差は、モルヒネを代謝する組織（器官）での酵素活性の差によるものであると報告されている。近年、ヒト小腸には UGT が存在しているとの報告がある。さらに、ヒト、ラットの腸管上皮細胞を用いた研究では、モルヒネの腸管での代謝を認めている。また、ラットを用いた研究では、腸管でのモルヒネ代謝がモルヒネの全除去に占める割合は 46% であるとの報告もある。これらのことから、経口投与のモルヒネ代謝では、肝臓以外の腸管粘膜での代謝がモルヒネの生体利用率に大きく関与していることが推測され、モルヒネの経口投与時の M-3-G/M 率が点滴投与群に比し高値を示したものと考えられる。

モルヒネの時間薬理学的変動に関する報告はほとんどないが、唯一、モルヒネの経口投与患者群において、モルヒネの最大血中濃度と AUC が 14 時で最小となり、18 時で最大となるとの報告がある⁹⁾。この報告では、モルヒネの時間薬理学的変動は、肝代謝の日内変化と腸管の蠕動運動活性の日内変動によるバイオアベイラビリティの

変化によるものではないかと報告されている。今回の研究では、モルヒネの持続点滴によりモルヒネの血中濃度が定常状態に達している状態における M-3-G/M 率は昼間と夜間で差は認められず、モルヒネの肝代謝における時間薬理学的変動はないものと考えられる。

モルヒネおよびその代謝物の血中濃度に、個人差が大きいことがこれまでも報告されている¹⁰⁾。モルヒネクリアランスの個人差に対する影響因子として年齢、肝硬変、肝血流量が報告されているが、今回の研究対象患者においては、これらの要因は個人差の影響因子としては考えられなかった。本研究においてモルヒネ持続点滴および MS コンチン、カディアン[®]の経口投与のいずれの場合においても M-3-G/M 率には最大値と最小値に約 10 倍の大きな個人差が認められた。近年、コデイン代謝におけるグルクロン酸抱合の個人差に人種差が影響していることが報告されている¹¹⁾。また、UGT2B7 の遺伝子多型(UGT2B7*1 と UGT2B7*2)の頻度において白人と日本人間で有意な差があり、UGT2B7*1 と UGT2B7*2 の頻度は、白人ではほぼ 50% ずつであるが、日本人では 84 人中、UGT2B7*1/1 : 43 人、UGT2B7*1/2 : 37 人 UGT2B7*2/2 : 4 人であるとの報告があり¹²⁾、UGT 活性の個人差の要因に UGT2B7 の遺伝子多型の影響も考えられる。現在、本研究において UGT2B7 の遺伝子多型解析を実施している。例数が僅かであり明確な結果が得られてはいないが、UGT2B7 の遺伝子多型の影響が示唆されている。また、

UGT2B7のプロモーター部位に変異が認められることが報告され^{1,3)}、プロモーター部位の変異が代謝率に影響を及ぼす可能性も考えられる。今後のさらなる詳細な研究が必要と思われる。

E. 結論

モルヒネの持続点滴、及び経口投与を受けている癌疼痛患者ではモルヒネ (M) と M-3-G の血漿中濃度比 (M-3-G/M 率)、すなわちモルヒネ代謝率には大きな個人差があった。モルヒネ経口投与群のモルヒネ代謝率は静脈内投与群に比し約 2.5 倍の高値であった。肝以外に腸管粘膜部位における UGT 発現量や活性の強さがモルヒネの薬物動態に大きく関与していると思われた。モルヒネ代謝酵素である UGT2B7 には 802 番目の塩基において C から T へ転移する遺伝子多型が認められており、UGT2B7 の遺伝子多型の影響が示唆される。

参考文献

- 1) Sawe J, Dahlstrom B, Paalzow L, Rane A: Morphine kinetics in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther*, 30: 629-635, 1981
- 2) Sawe J, et al: Oral morphine in cancer patients; in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation, *Br J Clin Pharmacol* 19: 495-501, 1985
- 3) 小栗一太:モルヒネの活性代謝物とその生成に関わるグルクロン酸転移酵素に関する研究、*薬物動態*、15(2): 136-142, 2000
- 4) Radomska-Pandya A, et al: UDP-glucuronosyltransferase in human intestinal mucosa. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1394: 199-208, 1998
- 5) Konishi M, Hashimoto H: On-line clean-up system of plasma sample for simultaneous determination of morphine and its metabolites in cancer patients by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci*, 79(5): 379-383, 1990
- 6) Masson JL, Svensson JO, Rane A: Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses; no evidence for autoinduction or dose dependence, *J Chromatogr*, 16: 191-197, 1991
- 7) Glare PA, Walsh TD: Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 13: 1-23, 1991
- 8) 市居陽子、吉山友二、加文字理江、矢崎知子、菅家甫子、小高雅儒、佐野寿夫: 末期癌患者のモルヒネ体内動態に及ぼす機能の影響。TDM 研究、16(2): 171. 172, 1999
- 9) Gourlay GK, et al: Chrono-pharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain*, 61: 375-381, 1995
- 10) Wolff T, Samuelsson H, Hedner T: Morphine and morphine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid and plasma in cancer pain patients after slow-release oral morphine administration. *Pain*, 62: 147-154, 1995

11) Yue QY, Svensson JO, Alm C, Sjoqvist F, Sawe J.: Interindividual and interethnic difference in the demethylation and glucuronidation of codeine. *Br J Clin Pharmacol* 28: 629-637, 1989

12) Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, Lo ACT, Kubota T, Ishizaki T, Miners JO: Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7(UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics*, 10: 1-7, 2000

13) Ishii Y, et al: Octamer transcription factor-1 enhances hepatic nuclear factor1 α -mediated activation of the human UDP glucuronosyltransferase 2B7 promoter. *Mol Pharmacol* 57: 940-947, 2000

G. 研究発表

学会発表

立石正登、橋本敏章、山口淳三、藤岡ひかる、井沢邦英、政田幹夫、大橋京一：モルヒネの腸管における代謝—癌患者での検討—、第 22 回日本臨床薬理学会年会、2001 年 12 月 14 日、横浜（臨床薬理 33(1): 109S-110S, 2002)

研究協力者：

・江口 研二（国立四国ガンセンター副院長）

・高田 昇平（国立療養所福岡東病院呼吸器科）

・立石 正登（国立療養所福岡東病院薬剤科副科長）

・橋本 久邦（浜松医科大学教授・薬剤部長）

・藤岡 ひかる（国立佐賀病院外科医長）

・政田 幹夫（福井医科大学教授・薬剤部長）

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 - 6 - グルクロン酸 (M-6-G) の消化管運動およびその影響

分担研究者 村國 均

東邦大学医学部第二外科 講師

研究要旨

モルヒネ - 6 - グルクロン酸 (M-6-G) はモルヒネの4～5倍の鎮痛作用を有する。その作用機序はモルヒネと異なる。臨床見解は期待されたい。M-6-Gの消化管運動はモルヒネの実験室観察対象が得られ以下の実験を計画した。胃、十二指腸、空腸に束縛・意識解が則りランデューサ一を留置した慢性犬を連続記録する。観察対象は逆行性強収縮運動 (MMC) を24時間連続 retrograde giant contraction-以下RGCと嘔吐の有無、異所性強収縮運動 phase III-like activity, amyogenesis 相の持続時間、薬物投与後発現する空腹期強収縮運動 migrating motor complex-以下MMCの周期について検討した。

M-6-G (Bolus 法 microg/kg) : 4, 20, 40, 100, 200.
 (持続投与 microg/kg/h) : 1, 4, 20, 40, 400.
 モルヒネ (Bolus 法 microg/kg) : 4, 40, 100.
 (持続投与 microg/kg/h) 4, 20, 40.

結果 : 4microg/kg の M-6-G とモルヒネは M-6G のみ嘔吐を誘発し、M-6-G の嘔吐誘発作用は 4 microg/kg/h から認められた。amyogenesis は M-6-G が 2 倍量のモルヒネより遷延した。M-6-G は低濃度から高濃度まで即時型嘔吐を誘発し amyogenesis は遷延したが、再び発現してくる MMC 周期に影響はなかった。M-6-G は同用量のモルヒネに対して消化管運動機能異常を誘発する可能性があると、また M-6-G の導入に際しは投与初期の悪心・嘔吐へ配慮するとともに何らかの対策をおこなう必要がある。

A. 研究の目的

モルヒネは体内で morphine-3-glucuronide(M-3-G) と morphine-6-glucuronide(M-6-G)に代謝される。M-6-G はモルヒネの4~5倍の鎮痛作用を有し臨床効果が期待されている薬剤である。一方、悪心・嘔吐、便秘など消化管へおよぼす作用については十分解明されていない。モルヒネを対照に M-6-G の消化管運動におよぼす作用をフォーストランスデューサー法により検討する。

B. 研究方法

当実験は東邦大学実験動物倫理規定を順守した。

① ビーグル犬 (n=3) を全身麻酔下に開腹し消化管運動記録用フォーストランスデューサー (F121S:スターメディカル株) を胃前庭部、十二指腸、小腸の各漿膜筋層内に固定し、背側皮下に導き平型ケーブル (WPS-16PA:同) に接続し犬用ジャケット内に留置する。2週以降に無拘束・意識下の消化管運動を収録解析用ソフト (エイトスター, スターメディカル株) 上に記録した。

観察対象は逆行性強収縮運動 retrograde giant contraction-以下 RGC と嘔吐の有無, 異所性強収縮運動 phase III-like- activity, amyogenesis 相持続時間と空腹期強収縮運動 migrating motor complex-以下 MMC の発現周期である。

使用した薬物はモルヒネ注射液: 10mg (武田薬品工業株), M-6-G: 2mg (国立がんセンター中央病院薬剤部より供与)。

各薬剤は生理食塩水 10ml に溶解し約 10 秒で前肢静脈内に投与する。また持続投与法を追加した。

M-6-G の投与方法, 用量は予備実験の段階のためモルヒネに準じ下記の用量を設定。

M-6-G: 4, 20, 100, 200microg/kg (Bolus)

および 1, 4, 20, 40, 400 microg/kg/h

モルヒネ: 4, 40, 100, 400microg/kg (Bolus)

4, 20, 40microg/kg/h

C. 研究結果

① 嘔吐

M-6-G: Bolus 法 (microg/kg)

4 (n=2):50% .20(n=3):100%.100(n=2):100%.
200(n=7):100% 1~2分以内に始まり1~6
回嘔吐し5分以降はみられなかった。

持続投与 (microg/kg/h) 1から.400 まで嘔吐を誘発し RGC を認めた。4以上で十二指腸に Phase III-like activity を認め肛門側へ伝播した。

モルヒネ: Bolus 法 (microg/kg)

4(n=2):なし.40(n=6):66.6%. 100(n=3):100%.
400(n=1):100%

持続投与 (microg/kg/h) 4, 20, 40 では嘔吐なし。

② amyogenesis 持続時間 (min)

M-6-G Bolus 法 4(n=1):99. 20(n=2):116,
206. 100(n=2):218, 256.

持続投与法 1 (n=1):169. 4(n=2):162,187.
20(n=1):304. 40(n=1):242 .

モルヒネ Bolus 法 4(n=1):0. 20(n=1):108.
40(n=2):173. 108, 400(n=1):291.

③ MMCの発現周期 (min)

コントロール(n=33):79.2±17.2

M-6-G 4(n=8):70.1±15, 20(n=4):84.5±37.6,
100(n=3):84.3±15.0

モルヒネ 20(n=8):60.0±16.9, 40(n=19):76.6
±15.0, 400(n=7):117.4±17.1

D. 考察

migrating motor complex-MMCは空腹期の腸管内容を肛門側に移送する強収縮運動であり周期的に発現している。その周期はコントロールで79.2分であった。MMCの周期が不規則になると悪

心・嘔吐、便秘などの臨床症状を呈すると思われる。イヌ、フェレットあるいはハトなどのモデルではモルヒネは嘔吐中枢を刺激することが知られており腸管運動は Phase III-like activity と呼ばれる十二指腸から始まり小腸に伝播する強収縮運動を誘発したのち amyogenesis (消化管の協調運動の失調) の状態が遷延するため MMC の周期発現は抑制をうける。モチリンは関与しない現象である。今回、M-6-G は極めて低濃度で嘔吐を誘発し M-6-G (20 μg/kg) とモルヒネ (40 μg/kg) で比較すると M-6-G の嘔吐回数が多く、amyogenesis は遷延したことから M-6-G の消化管運動におよぼす影響は少なくないことを明らかにした。今後、有効な制吐薬についても検討をおこなうことが大切である。

E. 結論

M-6-G は極めて低濃度で即時型嘔吐を誘発した。モルヒネに比べ嘔吐誘発作用は強く amyogenesis を延長した。消化管運動からみた M-6-G は同用量のモルヒネ以上に消化管運動機能異常を起こす可能性がある。

次年度は投与用量を再検討しモルヒネ 40 μg/kg, M-6-G 8 μg/kg を基準に制吐薬の効果を検討する。持続投与法はモルヒネ 400 μg/kg/h, M-6-G 80 μg/kg/h (3h) に設定する。またコンピュータソフトをもちいて Motility Index (M.I) を解析する。

F. 文献

1. Mercadente S. The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat Med* 1999 13:95-104
2. Sarna SK et al J Dose- and time-dependent biphasic response to morphine on intestinal migrating myoelectric

complex. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985 234:814-20.

3. Telford GL et al Morphine initiates migrating myoelectric complexes by acting on peripheral opioid receptors. *Am J Physiol.* 1985 249(5 Pt 1):G557-62.
4. Thompson PI et al Morphine 6-glucuronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. 1992 *Br J Pharmacol* 106 :3-8
5. Massi P et al Intestinal effect of morphine 6-glucuronide: in vivo and in vitro characterization. *Eur J Pharmacol* 1994 3:253:269-74
6. Lang IM et al Gastrointestinal myoelectric correlates of vomiting in the dog. *Am J Physiol.* 1986 Dec;251(6 Pt 1):G830-8.

F. 研究成果の刊行に関する一覧

発表論文

氏名村國 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 Vol. 3 No1. 72-78. 2001

学会発表

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

・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1回日本国際消化管運動研究会、長崎1999,4,24

・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

・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

村國 均 白倉立也 柴 忠明

消化器がん患者のがん疼痛について. 第56回日本
消化器外科学会総会, 秋田 2001,7

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

がん疼痛治療におけるモルヒネ rescue dose の至適用量に関する検討

分担研究者 篠 道弘

国立がんセンター中央病院薬剤部

研究要旨

がん疼痛治療では、徐放性モルヒネ製剤の定時投与とともに、主に突発痛への対処を目的として速効性モルヒネ製剤による臨時追加投与 (rescue dose) が用いられる。rescue dose の設定には種々の方法が提唱されているが、がん患者を対象とした臨床研究の結果から導き出されたものではない。

今回、実際の rescue dose の使用状況を把握することを目的として、2001 年 1 月より同年 6 月までの期間に、国立がんセンター中央病院に入院中の患者に用いられた徐放性モルヒネ製剤の服用量ならびに rescue dose の服用量や服用間隔などについて調査した。

A. 研究目的

徐放性モルヒネ製剤を服用中のがん患者を対象として、主に突発痛への対処を目的に使用されている rescue dose の、徐放性モルヒネ製剤の 1 日服用量に対する割合や服用量ならびに服用間隔などについて調査した。

B. 研究方法

2001 年 1 月より同年 6 月までの期間に、国立がんセンター中央病院に入院中の患者で徐放性モルヒネ製剤 (MS コンチン錠、カディアスティックもしくはカディアンカプセル) とともに、モルヒネ水が処方されていた患者を対象とした。

当院では、入院患者へのモルヒネ製剤処方時に、病棟で服用量と服用した時刻を記載する用紙として「麻薬施用記録票」が運用されている。そこで、

実際に服用した徐放性モルヒネ製剤の服用量の 1 日総量とともに、モルヒネ水の服用量と服用時刻を調査し、徐放性モルヒネ製剤の 1 日総量に対する rescue dose の割合を把握するため、モルヒネ水として服用したモルヒネ量を徐放性モルヒネ製剤の 1 日総量で除した値を算出した。すなわち、式 1 より徐放性製剤として投与しているモルヒネの 1 日総量に対する rescue dose のモルヒネ量の割合を百分率で算出し、これを rescue dose 係数とした。

rescue dose 係数 (%) = (rescue dose として用いられた 1 回当たりのモルヒネ量 / 徐放性製剤として投与されたモルヒネの 1 日総量) × 100
式 (1)

なお、同一患者において、時間経過とともに徐放性モルヒネ製剤が増量あるいは減量された場合やモルヒネ水の服用量や濃度が変化した場合には、その度毎に式1より rescue dose 係数を算出し、検討に用いた。

C 結果

1. 対象患者

2001年1月から同年6月までの期間に国立がんセンター中央病院に入院中の患者のうち、徐放性モルヒネ製剤 (MS コンチン錠、カディアンカプセル、カディアンスティック) および rescue dose としてモルヒネ水を同日内に内服し、麻薬施用記録票より服用量や服用時刻が明確な患者を対象とした。

上記の条件を満たす対象患者は158名 (男性: 98名、女性60名)で、平均年齢54.8歳であった。

2. 徐放性モルヒネ製剤の種類

対象患者158名のうち、徐放性製剤としてMSコンチン錠を服用していた患者は140名(88.6%)、カディアンを服用していた患者は19名(12.0%)であり、カディアンからMSコンチン錠への切り替えのため、同日内に両薬剤を服用していた患者が1名であった。

3. 徐放性モルヒネ製剤の投与量

1日当たりの徐放性モルヒネ製剤の投与量として、最少量は20mgで、最大量は540mgであった。

4. rescue dose の服用量

rescue dose の1回当たりの服用量として最少量は2mgであり、最大量は90mgであった。

5. rescue dose 係数の分布

同一患者においても徐放性モルヒネ製剤もしくは rescue dose のいずれかの投与量が変化した場合には、複数の rescue dose 係数を生じるため、検討に用いた rescue dose 係数は280通りであった。

280通りの rescue dose 係数の平均値は24.28%であり、最小値は2.00%で、次いで3.00%、3.70%、4.17%、5.00%、5.56%、6.67%、7.14%、8.33%、10.00%、11.11%、11.76%、12.50%、14.29%、15.00%、16.67%、17.5%、18.75%、20.00%、25.00%、30.00%、33.33%、37.50%および50.00%であり、最大値は100.0%であった。ただし、100%と算出されたのはMSコンチン錠10mgを1日1錠服用している患者で同日内に rescue dose としてモルヒネ水1回10mgを服用した1名のみであった。

その他、rescue dose 係数が50%と算出された47通りについては、カディアンカプセル40mgを1日1回内服し、1回20mgの rescue dose を服用していた1名を除き、MSコンチン錠を1日20mgで投与開始した際に1回10mgの rescue dose を服用している例がほとんどであった。

次に、徐放性モルヒネ製剤の1日総投与量が60mg以下の場合と60mgを上回る場合に分けて、rescue dose 係数の分布を検討した。

徐放性モルヒネ製剤の1日総投与量が60mg以下の場合の rescue dose 係数は、8.33%が2通り、10.00%が2通り、12.50%が5通り、15.00%が2通り、16.67%が39通り、17.50%が1通り、20.00%が10通り、25.00%が41通り、30.00%が1通り、33.33%が35通り、37.50%が1通り、50.00%が47通り、100%が1通りであった。

一方、徐放性モルヒネ製剤の1日総投与量が60mgを上回る場合の rescue dose 係数は2.0%が1通り、3.0%が1通り、3.70%が2通り、4.17%

が1通り、5.00%が1通り、5.56%が6通り、6.67%が6通り、7.14%が1通り、8.33%が16通り、10.0%が5通り、11.11%が18通り、11.76%が1通り、12.50%が5通り、14.29%が1通り、16.67%が22通り、18.75%が1通り、25.0%が4通り、33.33%が1通りであった。

6. rescue dose の服用回数と服用間隔

1日当たりのrescue doseの服用回数が最も多かったのは9回(2名)であった。そのうち1名は徐放性モルヒネ製剤の1日投与量が30mgでrescue doseは1回10mgであったが、その後短期間のうちに徐放性モルヒネ製剤が1日30mgから60mgへ増量され、さらに90mgに増量された例であった。他の1名は徐放性モルヒネ製剤の1日総量が90mgであり、1日9回服用したrescue doseのうち7回は1回5mg(rescue dose係数:5.56%)を服用し、残り2回は10mg(rescue dose係数:11.11%)を服用していた。

1日のrescue dose服用回数が8回の患者は2名、7回が2名、6回が7名で、5回は13名であった。

rescue doseの服用間隔の最短時間間は18分であり、徐放性モルヒネ製剤はMSコンチン錠で1日140mg服用し、rescue doseは1回10mgであった(rescue dose係数:7.14%)。その次に服用間隔が短かった例は20分であり(2名)、1名は徐放性モルヒネ製剤をMSコンチン錠で1日40mg服用し、rescue doseは1回10mg(rescue dose係数は25.0%)であったが、他の1名は徐放性モルヒネ製剤をMSコンチン錠で1日540mg服用し、rescue doseは1回20mgの服用例であった(rescue dose係数:3.70%)。

D. 考察および結論

今回実施した調査で得られた結果は以下の点であった。

1. rescue doseとして使用されたモルヒネ水の投与量について、徐放性モルヒネ製剤の1日投与量に対する比率は最も少ない例では2.0%であり、最も多い例では100.0%と大きな差異が認められた。
2. rescue doseとして服用したモルヒネ水の服用量で最小量は1回2.0mgであり、最大量は1回90mgであった。
3. rescue doseの服用間隔として最も短い間隔は18分で、徐放性モルヒネ製剤の1日総量が140mgに対し、rescue doseが1回10mgの服用例であった。
4. rescue doseの服用回数は最も多い例で1日9回に達し、8回および7回の患者も各々2名であった。
5. 徐放性モルヒネ製剤が増量されているにもかかわらず、rescue doseの増量が考慮されていない例が散見された。

従来、rescue doseに用いるモルヒネ量として、1日総量の5~15%、10~15%、1日量の1/6、1/4~1/6など、種々の数値が提唱されているが、いずれもがん患者を対象とした検討結果から導き出された数値ではない。今回の調査では、実際に用いられているrescue doseの服用量や服用間隔が明らかになったが、必ずしも全てが上記の数値に合致しておらず、大きく逸脱する例も観察された。

今後、rescue doseの至適投与法を確立するためには、rescue doseを服用した後の鎮痛効果や除痛に関する満足度などのデータ収集ならびに解析を行なう必要があると考える。

研究協力者

- ・澤田大介 (国立がんセンター中央病院薬剤部)
- ・宮野昌苗 (国立がんセンター中央病院薬剤部)

文 献

- 1) 的場元弘:鎮痛薬の頓用処方 どう考え、どう処方するか ターミナルケア 6 : 39-46,1996.
- 2) McCaffery M:How to calculate a rescue dose. Am. J. Nurs., 96 : 65-66,1996.
- 3) Cherny NI et al :Cancer pain management. Current strategy. Cancer 72(11 Suppl):3393-3415,1993.
- 4) C. Stratton Hill, Jr. : Oral opioid analgesics. in Cancer Pain., Richard B. Patt, pp129-142, J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1993.
- 5) Hanks GWC, Portnoy RK, MacDonald N et al : Difficult pain problems. in Oxford Textbook of Palliative Medicine., Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds) , pp257-274, Oxford Medical Publications,1993.
- 6) 的場元弘 : モルヒネの頓用の出し方、使い方 ターミナルケア 7 (Suppl) : 73-80,1997.
- 7) Babul N, Provencher L, Laberge F, et al : Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain. J Clin Pharmacol 38 : 74-81,1998.
- 8) 山崎恵司 : 一般外科病棟におけるがん疼痛管理～疼痛コントロールマニュアル、ペインチャートの利用～ 緩和医療 2 : 83-90,2000.
- 9) 平賀一陽 : 癌性疼痛管理の実際—私はこうしている 臨外 48 : 1027-1038,1993.

別添6

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K.hiraga	Usefulness of the evidence-based medicine-supported cancer pain management guideline	European Journal of Pain	5 (Suppl.A)	103-108	2001

20011004

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。