

研究成果の刊行に関する一覧表

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
T Fukui, <u>K Hiraga</u> . et al	Clinical Effectiveness of Evidence-based Guidelines for Pain Management of Terminal Cancer Patients in Japan	JMAC	5	216-223	2005
篠 道弘、 <u>安達勇</u> 他	がん疼痛治療を目的としたモルヒネ持続皮下注時におけるレスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性の検討	医療医学	31(7)	559-562	2005
本家好文, 他	がん疼痛マネジメントにおけるオキシコドン - オキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実際	がん患者と対症療法	16(2)	27-32	2005
本家好文	放射線科医がはじめた緩和医療	緩和医療学	7(1)	83-86	2005
Narita M., Usui A., Narita M., Niikura K., Nozaki H., Khotib J., Nagumo Y., Yajima Y. and <u>Suzuki T.</u>	Protease-activated receptor-1 and platelet-derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury.	J. Neurosci.	25	10000-10009	2005
Suzuki T., Nurrochmad A., Ozaki M., Khotib J., Nakamura A., Imai S., Shibaski M., Yajima Y. and Narita M.	Effect of a selective GABAB receptor agonist baclofen on the $\mu$ -opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects.	Neuropharmacology	49	1121-1131	2005
Narita M., Suzuki M., Narita M., Niikura K., Nakamura A., Miyatake M., Aoki T., Yajima Y. and Suzuki T.	Involvement of spinal metabotropic glutamate receptor 5 in the development of tolerance to morphine-induced antinociception	J. Neurochem	94	1297-1305	2005
Yajima Y., Narita M., Usui A., Kaneko C., Miyatake M., Narita M., Yamaguchi T., Tamaki H., Wachi H., Seyama Y. and Suzuki T.	Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice.	J. Neurochem	93	584-594	2005
Suzuki M., Narita M., Narita M., Niikura K. and Suzuki T.	Chronic morphine treatment increases the expression of the neural cell adhesion molecule in the dorsal horn of the mouse spinal cord	Neurosci. Lett			in press
Suzuki M., Narita M., Nakamura A. and Suzuki T.	Role of gap junction in the expression of morphine-induced antinociception	Eur. J. Pharmacol			in press
Suzuki M., Narita M., Narita M. and Suzuki T.	Chronic morphine treatment increases the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the mouse spinal cord.	Eur. J. Pharmacol			in press

# **Clinical Effectiveness of Evidence-based Guidelines for Pain Management of Terminal Cancer Patients in Japan**

JMAJ 48(5): 216–223, 2005

Tsuguya Fukui, Osamu Takahashi, Mahbubur Rahman, Keiko Iino,  
Yosuke Uchitomi, Setsuro Ogawa, Midori Kita, Izo Kimijima, Hitoshi Kondo,  
Michihiro Shino, Yoko Takumi, Akira Tsuneto, Keiko Hamaguchi,  
Maki Matsumoto, Taketo Mukaiyama, Makoto Yamamuro, Akihiko Watanabe,  
Osamu Setoyama, Kazuaki Hiraga

Reprinted from JMAJ (Japan Medical Association Journal) Vol. 48, No. 5, May, 2005

# Clinical Effectiveness of Evidence-based Guidelines for Pain Management of Terminal Cancer Patients in Japan

JMAJ 48(5): 216–223, 2005

Tsuguya Fukui,<sup>\*1</sup> Osamu Takahashi,<sup>\*2</sup> Mahbubur Rahman,<sup>\*3</sup> Keiko Iino,<sup>\*4</sup> Yosuke Uchitomi,<sup>\*5</sup> Setsuro Ogawa,<sup>\*6</sup> Midori Kita,<sup>\*7</sup> Izo Kimijima,<sup>\*8</sup> Hitoshi Kondo,<sup>\*9</sup> Michihiro Shino,<sup>\*10</sup> Yoko Takumi,<sup>\*11</sup> Akira Tsuneto,<sup>\*12</sup> Keiko Hamaguchi,<sup>\*13</sup> Maki Matsumoto,<sup>\*14</sup> Taketo Mukaiyama,<sup>\*15</sup> Makoto Yamamuro,<sup>\*16</sup> Akihiko Watanabe,<sup>\*17</sup> Osamu Setoyama,<sup>\*18</sup> Kazuaki Hiraga<sup>\*19</sup>

## Abstract

**Background** The Japanese Society for Palliative Medicine (JSPM) set guidelines for cancer pain management in 1999. However, the clinical effectiveness of the guidelines has not yet been examined.

**Methods** Two groups of consecutive patients with cancer admitted to 37 national hospitals (collaborating hospitals for pain management research in Japan) were recruited, one from August to September 1999 (who received the standard treatment in use before the distribution of JSPM guidelines) and the other from July 2000 to May 2001 (who received treatment after the distribution of JSPM guidelines). Demographics, type of cancer and other baseline information were recorded for both groups. In addition, the intensity of pain (evaluated on a 4-level scale of none, mild, moderate, severe; and a visual analog scale of 0 to 100), its duration, source and location were recorded at base line, 1 week and 2 weeks after the start of pain management for two groups and compared by statistical methods.

**Results** A total of 314 cancer patients received the standard pre-guidelines treatment from August to September 1999 and 106 patients received the post-guidelines treatment from July 2000 to May 2001. No significant differences have been observed between the two groups in terms of baseline characteristics. There were more patients with lung cancer in the pre-guidelines treatment group and more with gastric cancer in the post-guidelines treatment group. More oral opioids ( $P=0.004$ ) and more adjuvant drugs such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs ( $P=0.001$ ) and hydroxyzine ( $P=0.001$ ) were used in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group and the opposite was true for intravenous ( $P=0.022$ ) and suppository ( $P=0.041$ ) opioids. More patients in the post-guidelines treatment group became pain free after 2 weeks compared to those in the pre-guidelines treatment group (14.7% vs. 8.8%) ( $P=0.036$ ). Moreover, significantly fewer adverse reactions and more recovery from the adverse reactions which did occur were found in the post-

\*1 St. Luke's International Hospital, Tokyo, \*2 Department of General Medicine and Clinical Epidemiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, \*3 St. Luke's Life Science Institute, Tokyo, \*4 National College of Nursing, Kiyose, Tokyo, \*5 Psycho-Oncology Division, National Cancer Center Research Institute East, Chiba, \*6 Department of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, \*7 Department of Radiology, Fuchu Hospital, Tokyo, \*8 Minami Clinic, Yasuhara General Hospital, Fukushima, \*9 Center of Gastroenterology, Tonan Hospital, Sapporo, \*10 Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center, Nagaizumi, \*11 Grey Nuns Community Hospital, Edmonton, Canada, \*12 Department of Clinical Thanatology, Osaka University Graduate School of Human Sciences, Osaka, \*13 Department of Nursing, The Cancer Institute Hospital of JFCR, Tokyo, \*14 Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University, Sapporo, \*15 Department of Medicine, The Cancer Institute Hospital of JFCR, Tokyo, \*16 Department of Anesthesiology and Emergency Medicine, Tohoku University Postgraduate Medical School, Sendai, \*17 Department of Anesthesiology, Higashi Sapporo Hospital, Sapporo, \*18 Clinical Science Institute, Natori, \*19 Surgical Operation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo  
Correspondence to: Tsuguya Fukui MD, MPH, PhD, St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan.  
Tel: 81-3-3541-5151, Fax: 81-3-3544-0774, E-mail: fkts@luke.or.jp

guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group.

**Conclusion** The implementation of JSPM pain management guidelines for cancer patients was effective in increasing the proportion of patients relieved of pain and in reducing adverse reactions to opioids.

**Key words** Pain management, Japanese Society for Palliative Medicine, Treatment guidelines, Cancer pain, Opioids and non-opioid analgesics, Clinical effectiveness

## Introduction

The main goal of palliative care of patients with incurable cancer is to improve their quality of life by managing pain and other symptoms. It has been reported that 70% of all cancer patients suffer from pain<sup>1</sup> and that 36% of those with metastasis have pain severe enough to impair their physical and social functioning.<sup>2</sup> Opioids, the most effective medicine for suppressing pain, often cause adverse reactions such as constipation, nausea/vomiting and drowsiness. This fact raises fear in many cancer patients,<sup>3-5</sup> hindering the adequate use of pain medications including opioids and non-opioid analgesics.<sup>6</sup>

For this reason, the World Health Organization (WHO) developed clinical guidelines for pain and symptom management as a part of palliative care in 1986.<sup>7</sup> The guidelines consist of a three-step "analgesic ladder" approach that was reportedly effective in relieving pain in 69–100% of cancer patients.<sup>8</sup>

However, patient outcomes have not always been consistent and satisfactory. Case series studies, for example, showed that 45–65% of patients with cancer suffered intractable pain<sup>9,10</sup> and over 70% reported at least one symptom during the course of treatment<sup>11</sup> despite the employment of recommended analgesic regimens. Moreover, the validity of studies to assess the effectiveness of WHO guidelines was questioned due to methodological limitation, in particular, the lack of controls for comparison.<sup>8</sup>

In Japan, the Japanese language version of the WHO guidelines has been available

since 1987. Although the proportions of complete pain relief among cancer patients in Japan rose from 38% in 1986 to 57% in 1998,<sup>12,13</sup> cancer pain management remains a critical issue in palliative care. To further improve the control of cancer pain, the Japanese Society for Palliative Medicine (JSPM) established guidelines in 1999 based on the best available evidence from scientific studies in and outside of Japan.<sup>14</sup>

We conducted this study to explore the effectiveness of the JSPM guidelines in terms of pain relief, adverse reactions, and quality of life in cancer patients.

## Methods

### The guidelines

The Evidence-based Cancer Pain Management Guidelines were developed in 1999 by the Guidelines Preparation Committee of the JSPM as described elsewhere.<sup>15</sup> They were formulated in such a manner that the recommended type and dosage of drugs were adapted to local settings in Japan. These JSPM guidelines were distributed in October 1999 to 37 national hospitals throughout the country.

### Design and patients

Directors at 37 national hospitals in Japan were invited to participate in this study. These hospitals had already been collaborating in a series of surveys on pain management for cancer patients since 1986. Two groups of consecutive patients with terminal cancer admitted to these hospitals were recruited, one from August to September

1999 (pre-guidelines treatment group) and the other from July 2000 to May 2001 (post-guidelines treatment group). The patients of the pre-guidelines treatment group received pain management before the distribution of the JSPM guidelines and those of the post-guidelines treatment group did so after the distribution of the JSPM guidelines. All patients gave informed consent in writing before participating in this study. Changes in the type and dosage of analgesics, and the management of adverse reactions, if any, were recorded by the physicians in charge of subject patients.

### Measurements

At baseline, information on demographics and type of cancer was recorded from medical records. A battery of pain measurement tests were conducted at baseline, 1 week and 2 weeks after the start of pain management by either the pre-guidelines treatment or the post-guidelines treatment. The primary outcome index was the degree of subjective pain in terms of duration and intensity. Intensity was measured by a 4-level scale (none, mild, moderate, or severe) and visual analog scale (VAS) on a 0-to-100 range, with 0 representing no pain and 100 worst pain. The duration was measured as the proportion of the day in which the average and the worst pain were experienced. The source and location of pain were also recorded by attending physicians. The secondary outcomes indices were analgesic dosing and adverse reactions of the analgesics. These data were extracted from medical records.

### Statistical analysis

SAS was used for all statistical analyses. Outcome and baseline values for the pre-guidelines treatment group and the post-guidelines treatment group were compared by means of t-tests for continuous variables and of chi-square tests for categorical variables. T-tests were also used to compare changes in scores from the baseline to one week and two weeks for the two groups.

The calculation of sample size was based on a two-tailed t test with a significance level of 0.05, a power level of 0.80, and a clinical effect size of 10 VAS score of average pain reduction and a standard deviation of 25 VAS score from baseline to 2 weeks between the two treatment groups. The required sample size was calculated to be 99 for each group.

## Results

### Patient characteristics

A total of 420 cancer patients were enrolled in the study; 314 patients received the pre-guidelines treatment from August to September 1999 and 106 patients received the post-guidelines treatment from July 2000 to May 2001. Patient characteristics are shown in Table 1. The mean age was 63 years (range: 7 to 96 years) with men representing 58% of all patients. Underlying diseases were lung cancer (22.3%), colorectal cancer (15.9%), and gastric cancer (10.8%). Patients had an average of two pain locations, a VAS score of 29.8 for the average pain, and a VAS score of 54.0 for the worst pain.

Between the two groups, there were no significant differences in age, sex, baseline VAS for the average pain, baseline VAS for the worst pain, baseline duration of pain, performance status and the ability to ingest orally. However, significant differences were found in the diagnosis and the type of previous treatment aimed at curing the cancer. The number of patients with gastric cancer was significantly greater in the pre-guidelines treatment group than in the post-guidelines treatment group while the number of patients with lung cancer and the proportion of patients who received radiation therapy were significantly greater in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group.

### Pain assessment

The changes in VAS score for the average and worst pain, duration of the average pain

Table 1 Baseline patient characteristics

	Pre-guidelines treatment group (n=314)	Post-guidelines treatment group (n=106)	Both groups (n=420)	P value
Age, years (SD)	62.6 (12.8)	63.7 (11.6)	62.9 (12.5)	0.20
Sex, %				
Male	57.9	57.7	57.8	1.0
Diagnosis, %				
Lung cancer	19	32.7	22.3	<0.01†
Colorectal cancer	17.1	12.1	15.9	0.2
Gastric cancer	12.2	6.5	10.8	<0.01†
Breast cancer	9.1	9.3	9.2	1.0
Pancreatic cancer	7.0	5.6	6.7	0.67
Hepatocellular carcinoma	6.1	4.7	5.8	0.58
Others	29.5	29.1	29.3	0.99
Metastasis	86.5	86.4		0.94
Type of treatment				
Operation, %	5.2	1.9	4.4	0.15
Chemotherapy, %	28.1	24.5	27.2	0.48
Radiation, %	24.7	35.8	27.4	0.03†
Palliative Care, %	43.6	42.5	43.3	0.83
PS, %				0.89
0-2	51.3	52.0	51.3	
3-4	48.7	48.0	48.7	
Oral ingestion				
Possible, %	80.7	86.5	82.1	0.18

Note: †=P<0.05; PS=performance status

Table 2 Pain assessment

	Pre-guidelines treatment group	Post-guidelines treatment group	P value
Duration of pain (SD), hr			
Mean at baseline	6.65 (7.27)	8.63 (8.35)	0.08
1 week after	5.17* (6.23)	5.75* (6.53)	0.56
2 weeks after	4.29* (5.25)	5.54* (6.42)	0.07
0 day-14 days	2.17 (6.21)	2.56 (6.57)	0.64
VAS at usual (SD), mm			
Mean at baseline	29.1 (24.8)	32.1 (24.8)	1.00
1 week after	25.2* (23.5)	27.2* (25.1)	0.43
2 weeks after	22.8* (22.9)	23.5* (23.6)	0.78
0 day-14 days	6.7 (25.6)	9.8 (26.8)	0.33
VAS at worst (SD), mm			
Mean at baseline	55.1 (31.3)	51.0 (30.3)	0.73
1 week after	45.1* (30.6)	42.4* (29.8)	0.77
2 weeks after	39.2* (31.1)	36.2* (29.2)	0.49
0 day-14 days	15.5 (30.6)	15.3 (27.1)	0.94
Duration of sleep (SD), hr			
Mean at baseline	8.05 (5.87)	7.28 (2.56)	0.00
1 week after	7.95 (3.44)	7.92* (2.56)	0.00
2 weeks after	8.17* (4.33)	8.32* (3.53)	0.03
14 days-0 day	0.47 (2.59)	1.05 (3.29)	0.09

\*: Statistical comparison was performed between baseline and follow-up points using paired t-test: \* = P<0.05

Note: 0 day = baseline; 7 days = midpoint; 14 days = endpoint

Mean value baseline minus mean value after 14 days do not correspond exactly to the value in the 0 day-14 days row due to missing data.

Table 3 Prescriptions by physicians

Drug, %	Pre-guidelines treatment group	Post-guidelines treatment group	Both groups	P value
Opioids				
Morphine	71.0	68.9	70.5	0.67
Morphine (p.o.)	12.8	24.5	15.7	<0.01†
Morphine (i.v.)	15.3	6.6	13.2	0.02†
Morphine sulfate (p.o.)	38.7	37.7	38.5	0.86
Morphine (supp.)	12.8	5.7	11.1	0.04†
Pentazocine (p.o.)	8.5	1.9	6.9	0.02†
Pentazocine (i.v.)	1.2	0	0.9	0.25
Buprenorphine (supp.)	1.2	1.9	1.4	0.26
Buprenorphine (i.v.)	1.2	0	0.9	0.25
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	30.5	50.0	35.2	<0.01†
Diclofenac (supp.)	12.5	23.6	15.2	<0.01†
Loxoprofen (p.o.)	11.9	19.8	13.8	0.04†
Diclofenac (p.o.)	4.9	0.9	3.9	0.07
Others				
Hydroxyzine (p.o.)	0.3	4.7	1.4	<0.01†
Prednisolone (i.v.)	0.9	0	0.7	0.32
Imipramine	0.3	0.9	0.5	0.4
Metoclopramide (p.o.)	0	1.9	0.4	0.01†

Note: †=P<0.05; supp.=suppository; p.o.=per os; i.v.=intravenous

and duration of sleep from baseline to 2 weeks were 6.7 VAS score, 15.5 VAS score, 2.17 hr and 0.47 hr in the pre-guidelines treatment group, and 9.8 VAS score, 15.3 VAS score, 2.56 hr and 1.05 hr in the post-guidelines treatment group, respectively, (Table 2) with no significant difference between the two groups. However, both groups showed a steady downward trend during the study period. Patients who allegedly had no pain at baseline due to ongoing therapy accounted for 10.8% in the pre-guidelines treatment group and 11.4% in the post-guidelines treatment group. The proportion of patients free from pain at 2 weeks was 19.6% in the pre-guidelines treatment group and 26.1% in the post-guidelines treatment group. Thus, the proportion of patients who were relieved of pain during the study period was higher in the post-guidelines treatment group compared to that in the pre-guidelines treatment group (14.7% vs. 8.8%,  $P=0.036$ ).

#### Analgesic use

Analgesics used in the study periods are

shown in Table 3. Although the total use of morphine did not significantly differ between the two groups, significantly more oral opioids were used in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group ( $P=0.004$ ) and the opposite was true for intravenous ( $P=0.022$ ) and suppository ( $P=0.041$ ) opioids. Moreover, significantly more adjuvant drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ( $P=0.001$ ) and hydroxyzine ( $P=0.001$ ) were used in patients in the post-guidelines treatment group than the pre-guidelines treatment group. The use of tricyclic antidepressants and prednisolone did not significantly differ between the two groups.

#### Management of adverse reactions

Symptoms of adverse reactions are shown in Table 4. The major adverse reactions to opioids at baseline included constipation (53.3% in the pre-guidelines treatment group; 32.7% in the post-guidelines treatment group), nausea/vomiting (23.2%; 15.4%), and drowsiness (38.7%; 29.8%).

Table 4 Adverse reactions

Adverse reactions	Pre-guidelines treatment group	Post-guidelines treatment group	Both groups	P value
Constipation at baseline, %	53.3	32.7	48.2	<0.01†
Incidence, %	23.1	11.8	19.4	0.05
Cured patients, %	6.4	17.3	9.1	0.02†
Vomiting at baseline, %	23.2	15.4	21.2	0.09
Incidence, %	14.9	5.7	12.4	0.03†
Cured patients	13.2	40.6	20.3	0.01†
Drowsiness at baseline, %	38.7	29.8	36.4	0.11
Incidence, %	26.5	9.5	21.6	<0.01†
Cured patients, %	3.7	19.4	8.0	0.01†

Note: † = P < 0.05

Significantly fewer adverse reactions occurred in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group in terms of nausea/vomiting ( $P=0.03$ ) and drowsiness ( $P<0.01$ ). At the same time, the proportion of patients who recovered from such adverse reactions as constipation ( $P=0.02$ ), nausea/vomiting ( $P=0.01$ ), and drowsiness ( $P=0.01$ ) were significantly greater in the guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group.

## Discussion

Our study showed that more patients in the post-guidelines treatment group became pain free after 2 weeks compared to those in the pre-guidelines treatment group. Moreover, significantly fewer adverse reactions and more recovery from adverse reaction were found in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group. However, there was no significant difference in the intensity of the average and the worst pain between the two groups. Contrary to our findings, Du Pen et al. showed in a randomized controlled trial that cancer patients treated in accordance with pain management guidelines had a statistically shorter duration of the average pain, but not of the worst pain, than those treated without guidelines.<sup>16</sup> The lack of significant reduction in pain intensity in the current study could have several reasons. First,

adjuvant drugs were not prescribed more frequently in the post-guidelines treatment group than the pre-guidelines treatment group in spite of the recommendation of the use of these drugs in the JSPM guidelines. For example, tricyclic antidepressant drugs are recommended as the first-line adjuvant therapy for neuropathic pain<sup>17,18</sup> and corticosteroids for acute nerve compression, visceral distention and increased intracranial pressure.<sup>19</sup> However, there were no significant differences in the rate of prescriptions of these adjuvant drugs between the two groups. This contrasts with the report by Du Pen et al, in which significantly more tricyclic antidepressants were used in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group.<sup>16</sup> In addition to physicians' reluctance to prescribe opioids, which was already shown to be a barrier to adequate cancer pain management,<sup>19,20</sup> a similar reluctance to prescribe antidepressants is likely to be an important factor. Education and training of physicians on the adequate use of antidepressants is mandatory. Second, the observation period of this study was only 2 weeks, much shorter than that of the study by Du Pen et al. which was 3 months.<sup>16</sup>

The current study showed that oral opioids and NSAIDs were prescribed significantly more in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group. Similar findings have been reported



from a case series study.<sup>11</sup> In the randomized controlled trial by Du Pen et al, significantly more NSAIDs were prescribed for the guidelines treatment group, although this tendency was not observed for opioids.<sup>16</sup> NSAIDs are generally prescribed for relieving pain of mild to moderate intensity and pain due to bone metastasis<sup>21</sup> and soft-tissue infiltration. This is because these drugs were shown to have not only a fast acting analgesic effect but also an opioid-sparing effect when used as adjuvant drugs.<sup>22</sup> The combination with opioids may well result in a reduction of the dosage of opioids leading to fewer side effects from opioids. For these reasons, a change in physicians' attitude towards increased use of NSAIDs in accordance with the JSPM guidelines should bring benefits to cancer patients.

The most common adverse reactions to the opioids among our patients were constipation, nausea/vomiting, and drowsiness, as reported in previous studies.<sup>4</sup> The proportion of patients who developed such adverse reactions was significantly smaller in the post-guidelines treatment group than in the pre-guidelines treatment group. The JSPM guidelines describe how to prevent adverse reactions to opioids by prescribing prophylactically laxatives and antiemetics from the start of pain management. In fact, several case series showed that adverse reactions to

opioids were significantly reduced by following the WHO guidelines.<sup>4,5,11</sup> The current study has confirmed this effectiveness of clinical guidelines in reducing adverse reactions.

There are several limitations to the current study. The major concern is the non-randomized and non-parallel nature of the study design employed, which could result in a measurement bias, since physicians treating patients in the post-guidelines treatment group were not blinded to the use of the guidelines. Furthermore, there might have been a secular trend toward better pain management during the interval of approximately one year between the pre-guidelines treatment group and the post-guidelines treatment group. In addition, the VAS employed here may not be sensitive enough to reflect the complexity of the pain experience in individual patients. Finally, the number of patients (106) in the post-guidelines treatment group was unexpectedly smaller than that (314) in the pre-guidelines treatment group. In spite of these limitations, the current study provides important evidence of the clinical effectiveness of the evidence-based guidelines.

In conclusion, the implementation of JSPM guidelines was effective in increasing the proportion of terminal cancer patients relieved of pain and in reducing adverse reactions to opioids.

## References

- Brescia FJ, Portenoy RK, Ryan M, Krasnoff L, Gray G. Pain, opioid use, and survival in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:149-155.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, Pandya KJ. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:592-596.
- Levin DN, Cleeland CS, Dar R. Public attitudes toward cancer pain. *Cancer.* 1985;56:2337-2339.
- Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer.* 1999;85:1849-1858.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain.* 1995;63:65-76.
- Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21:338-354.
- World Health Organization. *Cancer pain relief.* Geneva: World Health Organization; 1986.
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA.* 1995;274:1870-1873.
- Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain.* 1991;47:129-134; discussion 127-128.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990;41:273-281.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93:247-257.
- Hiraga K. The recent status of the management of cancer pain. *Pain Clin.* 1999;20:479-483.
- Hiraga K, Mizuguchi T, Takeda F. The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan. *Postgrad Med J.* 1991;67:S14-25.

14. The Japanese Society of Palliative Medicine. Evidence-based medicine-supported cancer pain management guidelines. 1999.
15. Hiraga K, Nozaki-Taguchi N. Usefulness of the evidence-based medicine-supported cancer pain management guidelines. *Eur J Pain*. 2001;5:103-108.
16. Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N, Hansberry J, Kraybill BM, Stillman M, Panke J, Everly R, Syrjala K. Implementing guidelines for cancer pain management: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 1999;17:361-370.
17. Eija K, Tiina T, Pertti NJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. 1996;64:293-302.
18. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996;68:217-227.
19. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9:442-445.
20. Larue F, Colleau SM, Fontaine A, Brasseur L. Oncologists and primary care physicians' attitudes toward pain control and morphine prescribing in France. *Cancer*. 1995;76:2375-2382.
21. Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Pandya KJ. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med*. 1993;119:121-126.
22. Lomen PL, Samal BA, Lamborn KR, Sattler LP, Crampton SL. Flurbiprofen for the treatment of bone pain in patients with metastatic breast cancer. *Am J Med*. 1986;80:83-87.
23. Mercadante S, Sapio M, Caligara M, Serretta R, Dardanoni G, Barresi L. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14:15-20.

# 医療薬学

Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences

---

第31巻 第7号

別刷

## がん疼痛治療を目的としたモルヒネ持続皮下注時における レスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性の検討

篠 道弘<sup>\*1</sup>, 片岡智美<sup>1</sup>, 佐藤 哲<sup>1</sup>, 安達 勇<sup>2</sup>

静岡県立静岡がんセンター薬剤部<sup>1</sup>  
静岡県立静岡がんセンター緩和医療科<sup>2</sup>

### Study on Efficacy and Safety of Rescue Doses in Patients Treated with Continuous Subcutaneous Morphine Infusion for Cancer Pain

Michihiro Shino<sup>\*1</sup>, Tomomi Kataoka<sup>1</sup>, Tetsu Sato<sup>1</sup> and Isamu Adachi<sup>2</sup>

Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center<sup>1</sup>  
Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center<sup>2</sup>

{ Received December 3, 2004 }  
{ Accepted April 30, 2005 }

There have been very few studies on the efficacy and safety of subcutaneous morphine "rescue doses" in patients being treated with continuous subcutaneous infusion of morphine for the management of cancer pain.

In order to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous morphine rescue doses as an adjunct to a continuous subcutaneous basal infusion, we investigated the dosage range of the morphine rescue doses, the ratio of their dosage to the 24-hour baseline dosage, the change in pain score and adverse effects for 31 subcutaneous morphine rescue doses administered to 10 cancer patients, who were admitted to the Shizuoka Cancer Center over the 11-month period from April 2003 to February 2004.

As for the findings, the 24-hour baseline dose of morphine was  $46.72 \pm 35.99$  mg and the smallest and largest rescue doses were 0.4 mg and 8 mg, respectively. All of the rescue doses were equivalent to 4.16% of the 24-hour baseline dose. Following rescue doses, the pain score significantly decreased from  $6.27 \pm 2.49$  to  $3.10 \pm 2.80$  ( $p < 0.001$ ) and of the 31 rescue doses administered, 25 produced no adverse effects. In a few patients, the rescue doses brought on or exacerbated nausea/and or vomiting, ( $n=3$ ), caused drowsiness ( $n=2$ ) or dry mouth ( $n=1$ ).

These results suggest that a subcutaneous morphine rescue dose equivalent to 4.16% of the 24-hour baseline dose of a continuous subcutaneous morphine infusion can significantly reduce pain and that adverse effects such as nausea, vomiting, drowsiness and dry mouth only occur in a few patients.

**Key words** — morphine, rescue dose, continuous subcutaneous infusion, cancer pain management, breakthrough pain

### 緒 言

がん疼痛治療を目的としてモルヒネの持続皮下注が行われる場合、疼痛増強時の対処法として早送りが実施される。早送りは、基本投与である持続皮下注に加えて少量を急速投与する手法であり、レスキュードーズと呼ばれることが多く、通常は1時間分に相当するモルヒネ量が用いられるが<sup>1-4)</sup>、その有効性と安全性に関する検討

は見当たらない。

今回、モルヒネの持続皮下注が施行されていた患者を対象として、疼痛増強時に実施された早送りについて、持続皮下注および早送りとして投与されたモルヒネ量、早送りの前後における疼痛の変化および有害事象などを電子カルテより後方視的に調査し、がん疼痛治療を目的としたモルヒネ持続皮下注時における早送りの有効性と安全性を検討した。

<sup>1,2</sup> 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地; 1007, Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Suntou-gun, Shizuoka, 411-8777 Japan

## 対象と方法

2003年4月から2004年2月までに静岡県立静岡がんセンター緩和ケア病棟に入院したがん患者288名のうち、テルフェュジョン小型シリンジポンプTE-361(テルモ(株))によるモルヒネの持続皮下注に加えて疼痛の増強時に看護師によるモルヒネの早送りが実施され、電子カルテシステムに実装された疼痛アセスメントシートに早送り実施前後における疼痛の程度および有害事象が記録されていた31回の早送りについて検討した。

疼痛の程度はNumeric Rating Scale<sup>5,6)</sup>に準じて、患者が0(疼痛がない)から10(最悪の疼痛)までの整数で評価した値を看護師が記録する方式とした。ただし、患者が2つの値の間をまたがって表現した場合には、両者の平均値を算出して検討に用いた。

早送り実施時の有害事象については、吐き気・嘔吐、眠気およびその他の3項目について、その程度を看護師が0(発現なし)～3(強度)までの4段階で評価した数値を記録した。また、以下の式より早送り実施前における疼痛の程度から早送り実施後における痛みの程度を差し引いた値を算出し、これを疼痛の改善度と定義して検討に用いた。

$$\text{疼痛の改善度} = (\text{早送り実施前の疼痛の程度}) - (\text{早送り実施後の疼痛の程度})$$

さらに、疼痛の改善度が4以上の場合を著効、1から3までを有効、0もしくは負の値になった場合を無効と定義して検討した。

なお、同一患者において早送りが複数回実施された場合や、治療経過の中で持続皮下注量に変更された場合、あるいは早送り量に変更された場合などには、その度毎に疼痛の改善度を算出して検討に用いた。

統計的処理にはStudentのt検定を用い、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 対象患者

上記の早送りが実施されていた対象患者は10名(男性6名、女性4名)であり、年齢は30～78歳であった。対象患者を表1に示す。

### 2. モルヒネ持続皮下注の投与量

検討対象となった31回の早送りについて、早送り実施時におけるモルヒネ持続皮下注の1日基本投与量は $46.72 \pm 35.99 \text{mg}$ (Mean  $\pm$  S.D.)であり、最高は192mg/日、最低は9.6mg/日であった(図1)。1日基本投与量の最も多い区分は30～39mg/日の範囲であった。

### 3. モルヒネの早送り量

疼痛の増強時に実施されたモルヒネの早送り量は1回あたり0.4mg～8mgであったが、8mgが用いられた1回を除き、すべて1回あたり4mg以下であった(図2)。モルヒネの早送り量として最も多い区分は1～1.49mgの範囲であった。

### 4. モルヒネ持続皮下注量と早送り量の関係

検討対象となった早送り31回のすべてにおいて1日基本投与量の4.16%、すなわち1時間分に相当する量が用いられていた。これは院内で作成した緩和ケアマニュアル

表1. 対象患者

患者数	10名
性別(男性/女性)	6名/4名
年齢	30歳～78歳
	子宮頸がん 2名
	脂肪肉腫 1名
	尿管がん 1名
	腹膜粘液腫 1名
	直腸がん 1名
	食道がん 1名
	舌がん 1名
	膵臓がん 1名
	咽頭がん 1名

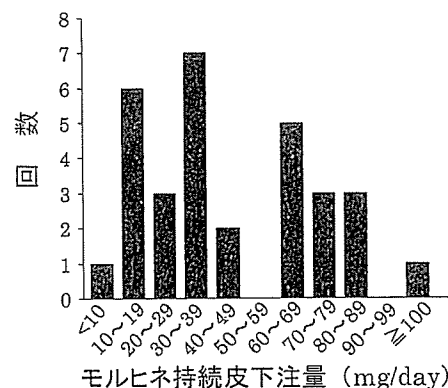


図1. モルヒネ持続皮下注量の分布

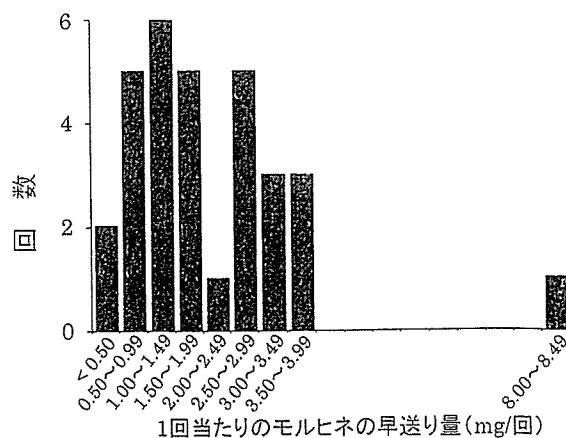


図2. モルヒネの早送り量の分布

ルに記載されている方法であった。

### 5. 早送りの前後における疼痛の変化

早送り実施前の疼痛の程度は $6.27 \pm 2.49$ (範囲: 1.5~10)であったが、早送り実施後には $3.10 \pm 2.80$ (範囲: 0~10)まで有意に低下した( $P < 0.001$ )。早送りの前後における疼痛の変化を図3に示す。

### 6. 早送りによる疼痛の改善度

早送り31回のうち、著効は12回(38.71%)、有効は15回(48.39%)、無効は4回(12.90%)であった(表2)。また、早送りの実施による疼痛の改善度は平均3.15であり、最高値は10、最低値は0であった。

### 7. 早送りによる有害事象

早送り31回のうち、25回(80.65%)では有害事象の発現を認めなかったが、6回(19.35%)では何らかの有害事象を認めた(表3)。すなわち、吐き気・嘔吐の発現や増悪は3回(9.68%)で認められ、その内訳は早送り実施前の0から実施後に1となったのが1回、同様に早送り実施前の0から3まで増悪したのが1回、早送り実施前の2から実施後に3まで増悪したのが1回であった。

眠気は31回中2回(6.45%)で認められ、その内訳は早送り実施前の0から1および3に上昇したのがおのおの1回であった。その他の有害事象として、投与前に2であった口渇が3へ増悪したのが1回(3.23%)であった。

## 考 察

突発痛などの疼痛増強時には、速やかな除痛を得るためにレスキュードーズの効果的な使用が必要となる。レ

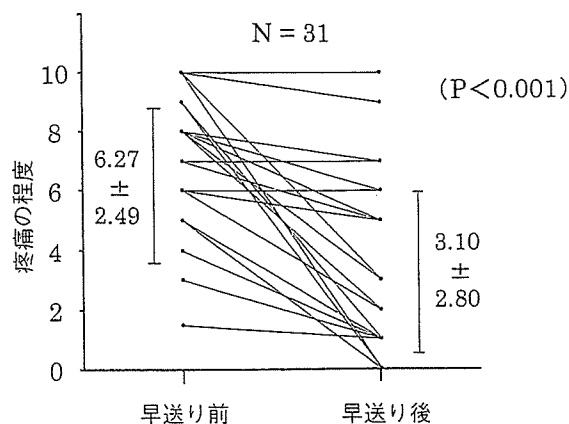


図3. 早送り前後における疼痛の変化

スキュードーズに用いられるモルヒネ量には、1日基本投与量の5~15%とする報告<sup>1)</sup>や、5~10%<sup>7)</sup>、10%~15%<sup>8)</sup>、あるいは1/6とする報告<sup>9),10)</sup>などのように種々の数値が提唱されているが、通常は1日基本投与量の1/6から1/10程度に設定されることが多い<sup>1),3),8-13),11)</sup>。ただし、持続静注や持続皮下注の場合には、経口投与のように1/6量を用いることは危険であり<sup>7)</sup>、通常は1日量の1/24に相当する量がレスキュードーズとして早送りされる<sup>11-14)</sup>。しかしながら、これらの数値は患者を対象とした臨床研究の結果から導き出された数値ではない。

今回、がん疼痛治療を目的としてモルヒネの持続皮下注が実施されている患者を対象として、早送りに用いられたモルヒネ投与量や1日基本投与量に対する比率、早送り前後における疼痛の変化や早送りによる有害事象などを調査することにより、モルヒネ持続皮下注時におけるレスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性に関する検討を行った。

その結果、早送りに用いられたモルヒネ量は最も少ない場合で1回あたり0.4mgであり、最大で8mgと大きな幅があったものの、検討対象とした31回の早送りはすべて1日基本投与量の4.16%、すなわち1時間分に相当する量が用いられていた。早送りの実施により、疼痛の程度は $6.27 \pm 2.49$ から $3.10 \pm 2.80$ へ有意に低下していることが確認され、疼痛の改善度は平均3.15であった。そこで早送りによる平均的な除痛効果を踏まえ、疼痛の改善度が4以上の場合を著効、1から3までを有効、0以下を無効と定義して検討すると、著効は38.71%と約1/3を占め、有効も48.39%と約半数に達し、両者をあわ

表2. 早送りによる疼痛の改善度

著効(改善度 $\geq 4$ )	12/31(38.71%)
有効( " =1~3)	15/31(48.39%)
無効( " $\leq 0$ )	4/31(12.90%)
改善度の平均値: 3.15 (範囲: 0~10)	

表3. 早送りによる有害事象

有害事象なし	25/31(80.65%)
吐き気・嘔吐の発現や増悪	3/31(9.68%) [0-1:1回] [0-3:1回] [2-3:1回]
眠気	2/31(6.45%) [0-1:1回] [0-3:1回]
口渇	1/31(3.23%) [2-3:1回]

注1) 伊藤美由紀, 的場元弘, 村上敏史, 伊藤壮平, 工藤裕子, 国分秀也, 外須美夫, モルヒネによるがん疼痛治療におけるレスキュードーズの有用性と安全性の検討, 第7回日本緩和医療学会総会講演抄録集, 2002, p. 106.

せると早送りによる除痛効果は87.10%で認められたことになる。これらの結果は、臨床で行われている1時間分に相当するモルヒネ量の早送りにより、疼痛が緩和されることを裏付けるものと考ええる。

ただし、今回の検討では対象患者1名あたりに実施された早送りの回数は最高で8回、最低は1回であり、早送りが複数回実施された患者7名について検討すると、同一患者であっても疼痛の改善度は最も低い場合に0で最高は10であり、早送りによる疼痛の改善度には大きな患者内変動が認められた。

さらに、有害事象と投与量との関係についても検討した。早送りの実施により嘔吐したのは1回のみであり、1日投与量は84mgで早送りには1時間分として3.5mgが用いられていた。また、早送り実施前の疼痛の程度は10であったが、早送り後には9までの低下にとどまり、疼痛は改善されずに有害事象が強く発現した結果となった。一般的にモルヒネ投与開始後約2週間は吐き気・嘔吐の発現しやすい期間とされているが、早送りにより嘔吐した事例の場合、モルヒネの投与は2カ月以上前に開始されており、投与開始初期に発現したものはなかった。吐き気は2回認められているが、そのうち1回は1日量12mgで早送り量は0.5mgであり、他の1回では1日量60mgで早送り量は2.5mgであった。これらに比べて1日投与量が多くても吐き気・嘔吐を認めなかった場合もあり、1日投与量と吐き気・嘔吐の関連性は明らかではなかった。また、2回認められた眠気のうち、0から3に増悪したのは午前4時40分に早送りを行った際に記録されたものであり、有害事象としての眠気と入眠との判別は困難と考えられる。

以上のように、31回の早送りのうち25回(80.65%)では有害事象を認めなかったことから、早送りの安全性は比較的高いと考えられるものの、残りの6回(19.35%)では吐き気・嘔吐の発現や増悪、あるいは眠気などの有害事象を認めた。有害事象の発現状況としては、吐き気・嘔吐と口渇が同一患者で認められたのを除き、他の有害事象は異なる患者における発現であった。これらの結果より、早送りを実施する際には有効性を期待するだけでなく、有害事象の発現にも注意する必要があると考えられる。

早送りの実施間隔については、有効性と安全性の観点から適切な間隔で実施されるべきと考えられ、PCAポンプを用いる場合にはロックアウトタイムを15分から30分に設定される場合が多いものの<sup>10)</sup>、実際にはさまざまな間隔で早送りが行われていると推測される。今回の検

討では、早送りが異なる日に実施されている場合が多く、短い場合にも数時間の間隔があったため、実施間隔に関する検討はできなかった。

今後は早送り実施時における疼痛の変化や有害事象の発現状況に加えて、早送りの実施間隔や早送りによる除痛の程度に関する患者の満足度についても検討を行う必要があると考える。

## 引用文献

- 1) N.I. Cherny, R.K. Portenoy, Cancer pain management. Current strategy, *Cancer*, **72**, 3393-3415 (1993).
- 2) 武田文和, “がんの痛みの鎮痛薬治療マニュアル すべてのがん患者の痛みからの解放のために”, 金原出版, 東京, 1994, pp. 72-85.
- 3) 平賀一陽, 並木昭義, 福井次矢, 飯野京子, 内富庸介, 小川節郎, 喜多みどり, 君島伊造, 近藤仁, 篠道弘, 樽見葉子, 恒藤暁, 濱口恵子, 松本真希, 向山雄人, 山室誠, 渡辺昭彦, 瀬戸山修, “Evidence-Based Medicine に則った治療ガイドライン”, 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編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2000, pp. 54-67.
- 4) 国立がんセンター中央病院薬剤部編著, “モルヒネによるがん疼痛緩和 改訂版”, エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス, 東京, 2001, pp. 97-98.
- 5) J.A. Paice, F.L. Cohen, Validity of verbally administered numeric rating scale, measure cancer pain intensity, *Cancer Nurs.*, **20**, 88-93 (1997).
- 6) De. F. Conno, A. Cavaceni, A. Gamba, Pain measurement in cancer patients; A comparison of six methods, *Pain*, **57**, 161-166 (1994).
- 7) 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).
- 8) M. McCaffery, How to calculate a rescue dose, *Am. J. Nurs.*, **96**, 65-66 (1996).
- 9) C.S. Hill, Jr, “Cancer Pain”, ed. by R.B. Patt, J.B. Lippincott, Inc., Philadelphia, 1993, pp. 129-142.
- 10) G. Hanks, N.I. Cherny, M. Fallon, “Oxford Textbook of Palliative Medicine”, ed. by D.Doyle, G. Hanks, N.I. Cherny, K. Calman, Oxford University Press, Inc., New York, 2004, pp. 316-341.
- 11) 後明郁男, 佐藤健太郎, がん疼痛治療のオピオイド療法はレスキューなしには成り立たない—医師の立場, 薬剤師の立場, 臨床と薬物治療, **21**, 249-253 (2002).
- 12) 後明郁男, フェンタニル貼付薬を臨床でどう使いこなす—レスキューの使い方, 臨床と薬物治療, **22**, 1032-1038 (2002).
- 13) 的場元弘, 工藤裕子, 小林瑞佳, 渡辺理恵, モルヒネの上手な使い方, 痛みと臨床, **2**, 143-149 (2002).

## がん疼痛マネジメントにおける オキシコドン

### —オキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実例

小原弘之 広島県立広島病院緩和ケア科医長

本家好文 広島県立広島病院緩和ケア科部長

#### Key Words

オキシコドン,  
モルヒネ,  
薬理作用,  
使用法,  
副作用

2003年にオキシコドン徐放性製剤であるオキシコンチン<sup>®</sup>錠がわが国で発売された。既存のモルヒネ徐放性製剤より低用量の経口徐放性製剤であるオキシコンチン<sup>®</sup>錠が使用可能になったことで、この薬剤がWHOの3段階除痛ラダーで第3段階だけでなく第2段階で最初に使用されるオピオイドになっている。本稿では、オキシコンチン<sup>®</sup>錠の特性を理解したうえで、臨床の現場で現在推奨されている使用方法、注意すべき点などをモルヒネと対比させながら概説した。モルヒネではない強オピオイドが選択可能になり、今後がん疼痛治療の質がさらに向上することが期待される。

#### はじめに

がん疼痛治療を実践するうえでは、強オピオイドを上手に使いこなすことが求められるが、従来のモルヒネのみでは10~30%のがん患者では十分な疼痛効果が得られず、薬剤の変更が必要になることが報告されている<sup>1)</sup>。わが国では何らかの原因によってモルヒネで疼痛コントロールが不十分になった症例では、使用可能な鎮痛薬の選択肢が少なく、対応に苦慮することが多かったが、2003年7月にオキシコドン徐放錠(オキシコンチン<sup>®</sup>錠)が使用可能になり、先に発売されたフェンタニル

パッチと合わせて、複数の強オピオイドが選択できるようになった。

特にオキシコンチン<sup>®</sup>錠はモルヒネ以外では初の経口強オピオイドであり、腎機能障害でモルヒネが使用しにくい症例においても比較的使用しやすいことや、モルヒネ徐放錠の最小量より少ない量で投与開始が可能であることなどの利点がある。さらに日本では一部のがん患者やがん診療に携わる医療者にあるモルヒネに対する誤解や偏見により、オピオイドが必要な時期にもかかわらずモルヒネの投与が躊躇される症例で、モルヒネではない強オピオイドが選択可能になったことで、今後

Oxycodone in the management of cancer pain  
Hiroyuki Kohara, Yoshifumi Honke



がん疼痛治療の質がさらに向上することが期待される。

本稿では、オキシコンチン®錠の臨床的特性と使用法の実際について述べる。

## 1 オキシコンチン®錠の特性

オキシコドンは、モルヒネと同じ $\mu$ オピオイド受容体アゴニストのオピオイド鎮痛薬で、中枢神経系、平滑筋組織に作用する。その薬理作用は、鎮痛作用以外に消化管運動低下、鎮静作用、催吐作用、縮瞳作用などが知られている<sup>2)</sup>。日本で発売されているオキシコンチン®錠は、アスピリンやアセトアミノフェンが配合されていないため、鎮痛効果には有効限界 (ceiling effect) はないと考えられている<sup>3)</sup>。オキシコドンの経口バイオアベイラビリティは60~80%とされ、モルヒネの20%と比べてかなり高い<sup>4)5)</sup>。

オキシコンチン®錠は、アクロコンチン®システムの採用で半減期0.6時間の速放相と半減期が6.9時間の徐放相の2相に分かれてオキシコドンが溶出される。そのため、オキシコンチン®錠服用後1時間以内に放出される速放相のオキシコドンが速やかに鎮痛効果を示し、続いて徐放相からの放出で12時間以上鎮痛効果を示し、1日2回の内服で十分な効果を示す<sup>6)</sup>。

オキシコドンはほとんどが肝臓で代謝され、主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 と CYP2D6 によりノルオキシコドンとオキシモルフォンに代謝される。活性代謝産物であるオキシモルフォンはオキシコドンの14倍の鎮痛作用があるとされているが、濃度がきわめて低く、実際の鎮痛効果には影響を与えないとされる<sup>7)</sup>。

## 2 オキシコンチン®錠の適応と位置づけ

オキシコドンは WHO がん疼痛治療法の第 3

段階の強オピオイドに位置づけられている。わが国では、10mg錠、20mg錠、40mg錠に加えて5mg錠が発売され、中等度から高度の疼痛を伴うがんの鎮痛が適応となっている。低用量のオキシコンチン®錠が使用可能になったことで、オキシコンチン®錠は非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) や鎮痛補助薬のみで疼痛コントロールが困難になった場合やコデインの服用のみで疼痛管理が難しい症例のように第2段階 (弱オピオイド) と第3段階 (強オピオイド) の両方の役割を担う薬剤と期待されている。

市田らは国立がんセンター中央病院におけるオピオイドの使用状況を調査して、オキシコンチン®錠の処方が増え、相対的にモルヒネ徐放錠 (MS コンチン®錠) の処方が減少したことを報告している<sup>8)</sup>。さらにオキシコンチン®錠投与前の鎮痛薬の処方を分析した結果で、NSAIDs のみの使用が36%、24%がモルヒネ徐放性製剤、8%がコデインからの変更であったことを明らかにした。この結果は、WHO の第2段階で最初に投与するオピオイドとしてオキシコンチン®錠が選択される場合が多いことを示唆している。またモルヒネ徐放性製剤やコデインからオキシコンチン®錠への変更は、最初に投与したオピオイドから別のオピオイドに変更するオピオイドローテーションにおいて、オキシコンチン®錠が重要な役割を果たしていることを示している。さらにコデインからの変更は、速放性製剤から徐放性製剤に変更して服薬上の利便性を高めるという理由からオキシコンチン®錠が優先的に選択されたためと推察される。

## 3 オキシコンチン®錠の実際の使い方

オキシコンチン®錠をはじめて使用する場合は、1錠5mgを12時間ごとに1日2回、10mg/日の内服から開始する。わが国で実施された第Ⅲ相試験

の結果ではオキシコンチン<sup>®</sup>錠20mgはMSコンチン<sup>®</sup>錠30mgに相当する鎮痛効果が得られることが明らかになっており、オキシコンチン<sup>®</sup>錠と経口モルヒネの換算比は1：1.5とされている<sup>9)</sup>。この結果からオキシコンチン<sup>®</sup>錠10mg/日はモルヒネ換算量で15mg/日となる。レスキューの設定はモルヒネの1日量の6分の1を目安にすると、1回量はモルヒネ3mgに相当する。現在オキシコンチン<sup>®</sup>錠には速放錠がないため、モルヒネの速放性製剤が代用されている。われわれの施設では速放性塩酸モルヒネ（オプソ<sup>®</sup>5mg）で代用することが多いが、細かい調整が必要な症例ではモルヒネ水を処方して、1回3mgをレスキューとして投与している。

オキシコンチン<sup>®</sup>錠の増量方法として確立されたものはないが、モルヒネと同様に行うのが一般的である。モルヒネの場合は1日120mgまでは50%ずつ増量し、それ以上の量では20~30%ずつ増量するのが基本とされており、当院では、モルヒネの120mg/日に相当するオキシコンチン<sup>®</sup>錠80mg/日までは図1のような増量方法をとっている。80mg/日以上になったときもモルヒネの増量方法に準じてオキシコンチン<sup>®</sup>錠を増量している。

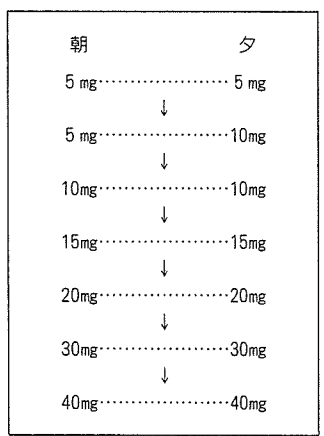


図1. オキシコンチン<sup>®</sup>錠の増量方法

#### 4 神経因性疼痛に対する鎮痛効果

神経因性疼痛は、異常な神経興奮伝導により二次的に生じた疼痛であり、通常は末梢神経の損傷により誘発されると考えられている。神経因性疼痛は、がん性疼痛を有する患者の40%と高頻度に混在していることが先行研究で報告されている<sup>10)</sup>。がん患者に出現する神経因性疼痛は、腫瘍自体が神経叢や神経根を圧迫もしくは浸潤してモルヒネに抵抗性の痛みになることが多い。痛みの性状として「焼けるような痛み」「刺すような痛み」「電気が走るような痛み」などと異常感覚として表現されることが多い<sup>11)</sup>。治療は鎮痛補助薬と呼ばれる抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬などが一般に用いられるが、その適応と薬剤の選択に関する標準的な方法はいまだ確立されていない。神経因性疼痛でもオピオイドは中心的な薬剤の1つと考えられている<sup>12)</sup>。

オキシコンチン<sup>®</sup>錠は、最近帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーの患者を対象に行った無作為化比較試験の結果から、有意に疼痛スコアを改善したことが報告されて、がん患者の神経因性疼痛にも効果が期待されている<sup>13)-15)</sup>。一方神経因性疼痛の治療としてオキシコドンより三環系抗うつ薬を推奨している報告もあり<sup>16)</sup>、現時点では神経因性疼痛に対するオキシコンチン<sup>®</sup>錠の評価は定まっていない。がん患者の神経因性疼痛に対して、オキシコンチン<sup>®</sup>錠はモルヒネよりは高い効果を示す症例があるかもしれないが、今後がん患者の神経因性疼痛の病態の解明と、神経因性疼痛の背景因子が統一されたがん患者を対象にした臨床試験が必要である。

#### 5 副作用対策

オキシコンチン<sup>®</sup>錠の副作用は臨床試験の結果から、モルヒネとほぼ同等で眠気、便秘、嘔気・

嘔吐が起こることが明らかになっている<sup>9)</sup>。欧米で実施されたモルヒネとオキシコドンの比較試験の結果では、便秘の頻度は同等もしくはオキシコドンで増加したとする報告がある<sup>17)18)</sup>。当院では、便秘の対策はモルヒネと同様に、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウム（ラキソベロン<sup>®</sup>）などをオキシコンチン<sup>®</sup>錠の開始時から処方している。

嘔気・嘔吐に関しては、日本の臨床試験の結果と異なり、オキシコドンのほうがモルヒネより軽度であるとする報告がなされている<sup>19)</sup>。さらにモルヒネからオキシコドンにオピオイドを変更した結果、嘔気や嘔吐が減少したとの報告があり<sup>20)</sup>、消化器症状に関してはオキシコドンのほうが軽いかもしれない。当院では嘔気予防としてオキシコンチン<sup>®</sup>錠をはじめて内服する場合にはプロクロルペラジン（ノバミン<sup>®</sup>）を1日3錠分3で処方し、モルヒネと同等の副作用対策を行っている。

今後オキシコンチン<sup>®</sup>錠とモルヒネを比較してどの程度の副作用対策が必要かを明らかにすることは、医療経済の面からも重要である。

## 6 慎重投与が必要とされる場合

### 1. 肝機能障害

軽～中等度の肝機能障害をもった症例に対するオキシコドンの薬物動態に関する先行研究の結果から、20mgの速放性オキシコンチン<sup>®</sup>錠投与で、正常患者群と比べて最高血中濃度（ $C_{max}$ ）が40%、濃度時間曲線下面積（AUC）が90%高くなり、半減期が2時間遅れたことが明らかになっている<sup>21)</sup>。さらに肝硬変で肝移植を受けた患者が移植の前後でオキシコドンの半減期が短縮したことが報告されており<sup>22)</sup>、肝機能障害の程度によっては、効果の増強や予想以上に効果が遅延する可能性がある。

### 2. 腎機能障害

対象10名のクレアチニン平均値が7.2mg/dLの腎機能障害の患者にオキシコドンを投与した研究で、腎機能が正常であった患者群の半減期が2.3時間であったのに対し、腎機能障害群では3.9時間と有意に延長しており、また腎機能障害群では半減期が1.8～25.7時間と個人差が大きくなることが報告されている<sup>23)</sup>。中等度以上の腎機能障害を有する患者では、作用が遅延する可能性を念頭に置いておく必要がある。

### 3. 薬物相互作用

オキシコドンと他の薬物との相互作用は添付文書で確認しておきたい。緩和領域でよく用いられる薬剤の1つである選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）抗うつ薬であるパロキセチン（パキシル<sup>®</sup>）は強力なCYP2D6阻害薬として知られており、オキシコドンの代謝が阻害されて、血中濃度が高まり効果が増強する可能性がある<sup>24)</sup>ので注意が必要である<sup>24)</sup>。

## 7 モルヒネかオキシコドンか

モルヒネとオキシコドンは急性、慢性の疼痛に対していずれも有効な鎮痛効果をもっている。薬物動態的にオキシコドンが優れている点は、経口剤の生体内活性が高いため、薬剤活性や血清中の薬物濃度に関して個人差が少なく薬剤の効果が安定していることである。両薬剤ともオピオイドに関連する副作用が出現するが、幻覚症状はモルヒネと比較してオキシコドンのほうが少ないとされている<sup>25)26)</sup>。またオキシコドンはモルヒネよりヒスタミン遊離作用が少ないためかゆみが少ない。そのほか、注射剤のモルヒネの硬膜外投与法が有効であるのに対し、オキシコドンは無効とされている<sup>27)</sup>。

おわりに

オキシコドン<sup>®</sup>錠がわが国で発売されて、WHOの3段階除痛ラダーの中で使用されてきた薬剤の位置づけが大きく変わろうとしている。特にモルヒネではないオピオイド徐放性製剤が使用可能になったことで、オピオイドを必要とする患者により早期にまた容易にオピオイドを処方できるようになったと考えられる。速放性の経口オキシコドンが発売になれば、さらにオキシコドンの需要が増していくと思われる。

文献

- 1) Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al : Strategies to manage the adverse effects of oral morphine ; An evidence-based report. *J Clin Oncol* **19** : 2542-2554, 2001
- 2) Poyhia R, Vainio A, Kalso E : A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* **8** : 63-67, 1993
- 3) Kalso E, Vainio A, Mattila MJ, et al : Morphine and oxycodone in the management of cancer pain ; Plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol Toxicol* **67** : 322-328, 1990
- 4) Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al : The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* **33** : 617-621, 1992
- 5) Leow KP, Smith MT, Williams B, et al : Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* **52** : 487-495, 1992
- 6) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al : Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* **42** : 747-756, 1996
- 7) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E : Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* **64** : 603-611, 1998
- 8) 市田智彦, 高橋秀徳, 下山直人 : WHOラダー第2段階としての役割. *緩和医療学* **7** : 32-38, 2005
- 9) 塩野義製薬社内資料 : 第Ⅲ相試験, MS コンチン<sup>®</sup>錠との交差比較試験. 2000
- 10) Caraceni A, Portenoy RK : An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain* **82** : 263-274, 1999
- 11) Galer BS, Jensen MP : Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain ; The Neuropathic Pain Scale. *Neurology* **48** : 332-338, 1997
- 12) Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al : Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* **79** : 15-20, 1999
- 13) Watson CP, Babul N : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain ; A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* **50** : 1837-1841, 1998
- 14) Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al : Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain ; A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* **105** : 71-78, 2003
- 15) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy ; A randomized controlled trial. *Neurology* **60** : 927-934, 2003
- 16) Sindrup SH, Jensen TS : Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain ; An update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* **83** : 389-400, 1999
- 17) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* **73** : 37-45, 1997
- 18) Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al : Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in