

- regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2001 Dec 1;19(23):4275-9. (轡) 4d
- No073 Moolenaar F, Meijler WJ, Frijlink HW, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;56(3):219-23. (瀬戸山) 1b
- No075 Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain*. 2002 Apr;96(3):325-8. (南) 4d
- S69 Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res*. 2001 May-Jun;21(3C):2225-30. 下山 4d
- S31 Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers. *J Pain*. 2004 Mar;5(2):119-32. Erratum in: *J Pain*. 2004 Nov;5(9):528. 平賀 4d
- No082 Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997 May;13(5):262-7. (余宮) 4d
- No070 Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer*. 2004 Nov;12(11):762-6. (南) 4d
- No083 Noyes M, Irving H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001 Nov-Dec;18(6):411-6. (下山) 4d
- S68 Payne R, Coluzzi P, Hart L, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Jul;22(1):575-83. 4d
- B005 Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. CD004847 3a
- No093 Radbruch L, Loick G, Schulzeck S, et al. Intravenous titration with morphine for severe cancer pain: report of 28 cases. *Clin J Pain*. 1999 Sep;15(3):173-8. (平賀) 4d
- No101 Sloan P, Melzack R. Long-term patterns of morphine dosage and pain intensity among cancer patients. *Hosp J*. 1999;14(2):35-47 (瀬戸山) 4d
- No102 Sloan PA, Moulin DE, Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Aug;16(2):102-11. (塩川) 4d
- No104 Solassol I, Bressolle F, Caumette L, et al. Inter- and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour transdermal applications in cancer pain patients. *Ther Drug Monit*. 2005 Aug;27(4):491-8. PMID: 16044107 下山) 4d
- No109 Vainio A, Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral

administration vs. epidural techniques. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988;32(3):179-85. (樋口) 1b

No110 April HV, Cheryl RD, Susan MH, Thomas T. Improving cancer pain management by homecare nurses. *Oncol Nurs Forum*. 2004 Jul 13;31(4):809-16 () 1b

No115 Vielvoye-Kerkmeer AP, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve patients and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Mar;19(3):185-92 (戸谷) 4b

No119 Yavuz L, Eroglu F, Ozsoy M. The efficacy of intravenous versus epidural tramadol with patient-controlled analgesia (PCA) in gynecologic cancer pain. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(2):215-8. (平賀)

No120 Yeo W, Lam KK, Chan AT, et al. Transdermal fentanyl for severe cancer-related pain. *Palliat Med*. 1997 May;11(3):233-9. (瀬戸山) 4d

B011 水口公信、山村秀夫、武田文和他，癌性疼痛に対するフェンタニルパッチ（K J K-4 2 6 3）の臨床評価（1）～安全性・有効性・体内動態についての検討～，*医薬ジャーナル* 37：2389-2402,2001. 4d

B012 水口公信、山村秀夫、武田文和他，癌性疼痛に対するフェンタニルパッチ（K J K-4 2 6 3）の臨床評価（2）～換算表に基づいた切り替え及び継続投与時の検討～，*医薬ジャーナル* 27：2403-2426,2001. 4d

B010 武田文和、館野政也、小山靖夫他，S-8117の癌患者の痛みに対するオープンラベル試験－オピオイドナীব患者に対する有効性および安全性－、第Ⅲ相臨床試験，*臨床医薬* 21：315-333,2005 1b

B009 武田文和、館野政也、小山靖夫他，癌患者の疼痛治療におけるS-8117（塩酸オキシコドン徐放錠）と硫酸モルヒネ徐放錠との比較試験－第Ⅲ相臨床試験－，*臨床医薬* 21：295-313,2005 1b

B008 武田文和、山村秀夫、小山靖夫他，硫酸モルヒネ徐放錠使用中の癌患者に対するS-8117（塩酸オキシコドン徐放錠）切り替え後の臨床評価－第Ⅱ相臨床試験－，*臨床医薬* 21：281-293,2005. 4d

7. 構造化抄録抜粋

構造化抄録 No 123

著者名 : Marco M, Emanuela S, Caterina M, et.al.
タイトル : A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy
書誌事項 : Support Care Cancer 2005, 13, 888-894
研究目的 : WHO 方式除痛ラダーについて、軽度～中等度のがん疼痛において第 1 段階から直接第 3 段階へと移行する手法が第 2 段階を経るより有効であるか評価する。
研究施設(setting) : イタリア、がん専門 8 施設
研究デザイン : ランダム化比較試験
対象患者(可能な限り詳細に) : 進行がんあるいは転移のある患者で、NSAIDs が無効な軽度～中等度のがん疼痛を有するが、オピオイド未治療の患者 54 名
介入方法 : 患者を第 2 段階治療群 (対照群 ; A 群) 24 名と第 3 段階治療群 (B 群) 30 名にランダムに割り付けて薬物治療を行い、患者は以下の 3 項目についてそれぞれ記録する。 ・疼痛強度について、毎日 NRS を記録する。 ・鎮痛薬の効果に対する満足度を 5 段階評価で 1 週毎に記録する。 ・疼痛以外の症状 (オピオイドによる副作用として) の程度を症状ごとに 5 段階で毎日評価し記録する。
効果指標 : 疼痛強度の評価 : NRS (0-10) 鎮痛薬の効果に対する満足度 : 5 段階評価 (非常に満足～非常に不満足)
解析方法 : chi-square test
結果 : 得られた患者毎のデータ (日数、週数) は群毎に積算して比較された。 疼痛強度 NRS5 以上を記録した日数 A 群 : 401/1400 日 (28.6%)、B 群 : 286/1249 日 (22.8%)、 $p < 0.001$ NRS7 以上を記録した日数 A 群 : 157/1400 日 (11.2%)、B 群 : 107/1249 日 (8.6%)、 $p = 0.023$ 患者の鎮痛効果に対する満足度 A 群 : 200 週中 24 週 (12.1%) で「あまり満足しない・満足しない」、 B 群 : 178 週中 15 週 (8.5%) で「あまり満足しない・満足しない」 →B 群がやや優位な傾向であるが有意差がない。 副作用強度の評価 強度の食欲不振 : A 群 98/1400 日 (7.0%)、B 群 165/1249 日 (13.2%) 強度の便秘 : A 群 83/1400 日 (5.9%)、B 群 221/1249 日 (17.7%) 全体的に A 群で強度の副作用にさらされる日数が少ない傾向が観察された。
著者らの考察 : WHO 方式除痛ラダーの第 2 段階を省略して第 1 段階から第 3 段階へステップアップすることは可能であることが示唆されるが、副作用マネジメントは予防的に行うことが必要である。
コメント : ・ 症例数が少ないために、NRS5 以上を記録した日数を積算して解析し、有意差を出しているが、これは正しい解析方法とは思えない。 ・ オピオイドの投与量の記載がなく、タイトレーションを行ったか否かについても記載なし。 ・ WHO 方式の除痛ラダーは痛みの程度と副作用をも考慮しているものであるため、重度の疼痛の場合には副作用を考慮して、少量の強オピオイドからの投与も否定していないが・・・。 ・ 研究前の疼痛の程度は、症例数が少ないために有意差を認めないが B 群が痛みの強い例が多いことが窺われる。しかし、投与開始後はむしろ、疼痛がより緩和される傾向がある。 ・ 本試験は結果として、何を検証したかったのか不明である。 (文責) 響 基治
エビデンスレベル : 1b

構造化抄録 No 059

著者名：Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al.			
タイトル：Immediate or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial			
書誌事項：Pain. 101(1-2):193-8, 2003			
研究目的：モルヒネ速放製剤と徐放製剤の titration の有効性を比較する			
研究施設(setting)：ノルウェイ専門病院			
研究デザイン：ランダム化比較試験（ダブルダミー，パラレル比較試験）			
対象患者(可能な限り詳細に)：軽度から中程度の痛みのためにコデインなどの治療を受けているにもかかわらず痛みを訴える成人がん患者 40 名			
介入方法：①対象患者をモルヒネ速放製剤投与群（モルヒネ速放製剤 10mg, 4 時間毎, 60mg/日+プラセボ 1 日 1 回）またはモルヒネ徐放製剤投与群（モルヒネ徐放製剤 60mg, 1 日 1 回, プラセボ 4 時間毎）にランダムに割り付けた。②スキューとしてモルヒネと同等な μ アゴニスト作用を有する ketobemidone 5mg（効果が得られなければ 10mg に増量）を使用した。③モルヒネの増量は緩和するまで，1 日毎に 60-90-120-180-270-360mg と増量した。			
効果指標：痛み（VAS, VRS），health related QOL(EORTC-QLQ-C30)			
解析方法：t 検定，順位和検定（Mann-Whitney 検定）			
結果：患者背景比較			
		速放群 (n=19)	徐放群(n=21)
部位	乳房	2	3
	前立腺	7	2
	消化器	3	3
	呼吸器	2	5
	VAS	62(49-75)	55(44-66)
	VRS	5.2(4.7-5.7)	4.5(4.1-4.8)
併用治療	NSAIDs	3	3
	放射線	1	4
効果			
		速放群 (n=19)	徐放群(n=21)
	除痛までの期間（日）	2.1(1.4-2.7)	1.7(1.1-2.3)
	至適量までの 1 日モルヒネ量(mg)	91(71-117)	82(68-96)
	タイトレート後の VRS	2.9(2.2-3.5)	2.7(2.3-3.1)
	タイトレート後の VAS	26(17-36)	22(14-29)
<ul style="list-style-type: none"> • Health related QOL 及び満足度も両群に差が認められなかった。 • モルヒネ徐放製剤によるタイトレーションは速放製剤と同等に有用である。 			
著者らの考察：徐放製剤を用いる単純な titration は速放製剤を用いる場合と同程度に効果的である。			
<p>コメント：①速放製剤を用いる titration の方法は，1 日毎に増量しているが，この方法では速放製剤を使用する意味がない。すなわち，除痛が得られなければ短時間に増量する方法が一般的であり，その方法と徐放製剤の 1 日毎の増量を比較しなければ，現実的な比較にはならない。</p> <p>②症例数が少なく，速放製剤群にやや重症例やモルヒネが効きにくい前立腺がん（骨転移がある可能性があり）が多いが，背景因子の統計的な差にはなっていない。すなわち，速放製剤群に不利な条件での比較になっている可能性がある。（文責）堀 泰祐，瀬戸山 修</p>			
エビデンスレベル：1b（症例数が少なく，また研究デザインに問題あり）			

構造化抄録 No 106

著者名 : Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, Stambaugh H, Davis M												
タイトル: Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients.												
書誌事項 : J Clin Pharmacol. 2001 ; 41(5) : 500-6.												
研究目的 : がん疼痛の患者で, 経口の徐放性 (CR) オキシコドン (12 時間毎, 一日 2 回投与) と速放性 (IR) オキシコドン (一日 4 回投与) を比較し, その有効性を評価する. 特に, 血中濃度も測定し薬物動態的にも比較検討する												
研究施設(setting) : 単独施設 (Underwood Hospital in Woodbury)												
研究デザイン : ランダム化比較試験 (二重盲検, crossover, ランダム化比較試験)												
対象患者(可能な限り詳細に) : 18 歳以上の成人で, moderate~severe レベルの痛みを有しているがん疼痛患者を対象. 40 人がエントリーし 30 人が完遂. 従って解析対象は 30 人 (男性 10 人, 女性 20 人). 9 人はタイトレーション期に脱落 (副作用 2 人, 有効な除痛が得られなかったため 4 人, 病状悪化 1 人, 他の理由 2 人), 1 人が, double-blind period で脱落 (病気の進行に伴い二次的に weakness が出現). 21 日間を経過しても疼痛コントロール不良のままの症例, または, 一日のオキシコドン量が 20mg 未満 or 240mg を超えるようになった症例は, study 中止とした 平均年齢 60 歳 (34-83), 平均体重 75kg (49-140), 平均身長 162cm (108-192) アセトアミノフェン, NSAID s, 補助薬等は併用 OK とした (これらの量の調節は不可). がん種に関する記載はなし. 痛みは骨由来 27 人, 内臓由来 1 人, その他 2 人 (ほとんどが骨由来の痛み)												
介入方法 : 3 つの時期に分けた. Open-label titration period, double-blind crossover period 1 and 2. 介入期間は, study 全体で 35 日間を越えない (1) Open-label titration period 2~最大 21 日 (IR のみ) (2-1) double-blind crossover period 1 3~最大 7 日 (IR or CR) (2-2) double-blind crossover period 2 3~最大 7 日 (IR or CR)												
効果指標 : global and current pain intensity (11 段階スケール), current pain relief (11 段階スケール), global and current acceptability of therapy (5 段階スケール), adverse events												
解析方法 : ANOVA, signed rank test												
結果 : <Open-label titration period> mean pain intensity baseline 6.0±2.2 (±SD) →end of double-blind period CR 2.7±1.9, IR 2.8±1.9 CR, IR に有意差なし. ともに有効性大 End of titration period における mean plasma concentration 32.9±32.3 ng/mL (mean±SD) <Double-blind crossover period 1 and 2> 30 例全てでデータ採取可能であった. 各エンドポイントにおける CR, IR 間に有意差なし. 結果としては, IR オキシコドンでタイトレーションされ, 適切な疼痛コントロール達成可能であった→double-blind period においては, CR または IR のどちらでも十分にその適切な疼痛コントロール状態を維持できた. 各 double-blind period が終了する最後の 3 日間において, 80%以上の患者でレスキューの必要性がなかった. 血中濃度に関して> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IR</th> <th>CR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トラフ</td> <td>32.9</td> <td>38.7</td> </tr> <tr> <td>0.75~1.5</td> <td>50.4</td> <td>38.0</td> </tr> <tr> <td>2~4</td> <td>51.0</td> <td>41.9</td> </tr> </tbody> </table> IR, CR に有意差はないが, CR の方が穏やかに推移しているようである (文責コメント) 内服して 1 時間前後で, CR オキシコドンは十分な血中濃度に達していることを示している 代謝物の血中濃度に関しては, 以前からの報告と同様であった.		IR	CR	トラフ	32.9	38.7	0.75~1.5	50.4	38.0	2~4	51.0	41.9
	IR	CR										
トラフ	32.9	38.7										
0.75~1.5	50.4	38.0										
2~4	51.0	41.9										

本研究では、CR or IR oxycodone の血中濃度と current pain relief の評価はパラレルに動いた
<副作用>

オピオイドの副作用として報告されているものばかりで特別なものはなし。

発生頻度的にはモルヒネで報告されているよりも CR, IR ともに低い。

IR と CR を比較すると、副作用の項目や発生数に差はないが、vomiting に関しては、IR6%, CR0%と最も大きな違いが認められた。

著者らの考察：Titration study の場合は、pain intensity 評価は 4 や 5 段階よりも本研究のように 11 段階スケールの方が感度において優れている。本研究における、pain intensity, pain relief score, acceptability of therapy, plasma concentration の比較検討においては、CR オキシコドンは一貫して受容できるレベルの疼痛コントロールが可能であった。IR から CR への変換は簡便に行え、特に問題を発生しない。CR オキシコドンは副作用発現頻度が低く、徐放性モルヒネより優れている可能性がある。CR オキシコドンは一日 2 回の投与であるにも関わらず、一日 4~6 回の投与を必要とする IR オキシコドンと同等の鎮痛効果を示し、患者にとって IR オキシコドンと同じように受け入れ可能な薬剤である。

コメント：タイトレーション時に CR を使用したわけではなく、タイトレーションが IR 製剤で終了した時点で、IR または CR に置き換えている。その点からは著者らの結論に導くには弱いと考えるが、血中濃度の推移を示すことによって補っている。オキシコドンでは IR, CR の間に差がないとの報告例が多いが、臨床例で血中濃度を示したことに本研究の価値があると考ええる。単独施設であること、背景因子の記載が少ないことを除けば価値の高い論文と思う。

(文責：東札幌病院麻酔科 渡辺昭彦)

エビデンスレベル：1b

構造化抄録 No 056

著者名 : Kaplan, R., Parris, W.C.-V., Citron, M.L., Zhukovsky, D., Reder, R.F., Buchley, B.J., Kaiko, R.F.

タイトル : Comparison of Controlled-Release and Immediate-Release Oxycodone Tablets in Patients With Cancer Pain

書誌事項 : Journal of Clinical Oncology, 16: 3230-3237, 1998

研究目的 : オキシコドン徐放錠の 1 日 2 回投与と速放性オキシコドンの 1 日 4 回内服との効果の違いを調べる

研究施設(setting) : Montefiore Medical Center, Long Island Jewish Medical Center, North Shore 大学病院, Vanderbilt 大学病院 他 17 のセンター病院

研究デザイン : ランダム化比較試験

対象患者(可能な限り詳細に) : 17 のセンターで登録されたがん疼痛の患者で強オピオイド単独、または非オピオイドも併用して一日 10 錠以上の鎮痛薬を使用して安定した除痛を得られている患者で、原疾患も安定した状態にある者

介入方法 :

* それまで使用していた強オピオイドの服用量からオキシコドンの必要量を算出し、徐放錠使用群と速放錠使用群に無作為に割付。

* 6 日間の連続使用。研究前の投薬から本研究開始まで 4 時間以上

* 徐放錠は 1 日 2 回 (午前 8 時、午後 8 時) 投与し、就寝時と午後 2 時には偽薬を内服、速放錠使用群は 1 日 4 回 (午前 8 時、午後 2 時、午後 8 時、就寝時) 投与した。当初は投与量の変更 (増量) やレスキューを認めなかったが、その後プロトコルに変更を加え、投与量の増量とレスキューを認めた。

効果指標 : * 疼痛の程度 (categorical verbal scale)

* 4-point categorical scale

* 副作用

* 薬物の血中濃度と Specific Drug Effect Questionnaire

解析方法 :

* baseline の疼痛の程度と患者の acceptability は ANOVA で評価 (95%信頼限界)

* 治療内容・施設と時期 (用量変更とレスキューの有無の違い) を因子として、痛みの程度、副作用についても ANOVA で評価。(95%信頼限界)

* 副作用を認めた患者数は Fisher の正規確率分布、副作用発生件数は Kruskal-Wallis テストで評価 (両側検定 $\alpha=0.05$ 、相関 $\alpha=0.10$ を有意水準とする)

結果 : 登録総数 180 名

* titration 前 108 名

* titration 後 72 名 (23 名は投与量の初期設定で割付、33 名は titration 後に割付、16 名は titration 中に脱落)

* 介入されたのは 164 名 (速放錠 81 名、徐放錠 83 名)、有効性の評価対象となったのは 156 名

* 白人 74%、男性 58%、平均年齢 59 歳。

* 速放錠の平均 1 日投与量 114mg、徐放錠は 127mg。

<Rescue 可能としてからの症例の比較>

	Rescue 必要	平均 resucue 回数	初回 resucue までの時間 (昼間)	初回 resucue までの時間 (夜間)
速放錠	17/27	1.0	3 時間	4 時間
徐放錠	18/29	0.6	4 時間	7 時間

* 速放錠と徐放錠での痛みの程度、除痛の有効性、acceptability、血中動態には有意な違いがなかった。

* Pain-intensity の平均値には施設間で有意な違いがあった。(昼間 $P=0,0147$ 、夜間 $P=0.02$)

* 副作用として速放錠の方が徐放錠に比べて消化器症状や頭痛が多かった。

著者らの考察：

- *オキシコドンの12時間毎投与の徐放錠と速放錠は同等の有効性がある。
- *用量変更とレスキューを認めなかった時期には徐放錠でも速放錠でも同様の脱落率であった。変換係数はあくまでも安全も考慮したうえでの目安に過ぎず、適切な用量の設定が患者ごとに必要である。
- *70%の患者では変換比率（Morphine 2mg=Oxycodone 1mg）により良好な疼痛制御が得られたことから、変換比率は適切なものであろう
- *Oxycodoneの血中濃度と疼痛の間には相関性が認められた。
- *徐放錠の投薬直後の早い血中濃度の上昇とその後の緩やかな血中濃度の低下は、血中濃度の振幅を変えることなく、血中濃度の上昇回数を減らすことになり、そのために副作用が軽減していると考えられる。

コメント：

- *当初の用量変更やレスキューを認めない研究デザインで脱落例が多かった点は、この種の臨床研究を立案する上で注意すべきであろう。
- *「Pain intensityの平均値が施設間で有意に異なる」という結果が、他の結果に影響を与えたか否かについて、何らかの検討が必要だったのではないか？

(文責) 清水わか子

エビデンスレベル：1 b

構造化抄録 No 081

著者名 : Kyriaki Mystakidou, Eleni Tsilika, Efi Parpa, et al.
タイトル : Investigating the Effects of TTS-Fentanyl for Cancer Pain on the Psychological Status of Patients Naive to Strong Opioids 強オピオイド未使用患者の精神状態における、がん疼痛へのフェンタニル貼付剤の効果を調査する
書誌事項 : Cancer Nursing, Vol.27, No.2, 127-133, 2004.
研究目的 : 疼痛緩和の緩和ケアを受けている進行がん患者の心理状態へのフェンタニル貼付剤の効果を同定すること。
研究施設(setting) : Athens University の疼痛緩和と緩和ケア病棟
研究デザイン : 症例シリーズ研究 (オープンラベル研究) 担当医と病棟の心理療法士が患者選択を実施。
対象患者(可能な限り詳細に) : 2001年5月20日から2002年5月3日の間に Athens University の疼痛緩和と緩和ケア病棟でケアした患者 450名から、研究参加条件を満たす 240名のうち、150名はギリシャの他の町に居住し、研究で求められた頻度での外来受診が不可能であり、30名は参加を拒否した。最終的な対象患者は 60名。 研究参加基準 : 1)悪性の診断、2)今の鎮痛薬で普通あるいは不十分、3)3ヶ月以上がん治療をしていない、4)18歳以上、5)研究者と効果的に会話できる能力、6)自発的な研究参加と同意。 除外基準 : 1)モルヒネ、フェンタニルを含む強オピオイドを以前使用した患者、2)急性の神経学的症状や障害が臨床的にみられる、3)心臓、呼吸器、精神障害の既往、4)抑うつや不安障害を含む心理的な機能不全、5)肝機能異常 (AST、ALT が 200 以上)、腎不全 (2.5mg/dl 異常)。 患者の人口統計学的データ : 年齢 61.1 歳 ± 11.1、性別は男性 34 名、女性 26 名、教育歴は高校卒業が 37 名、原発部位は肺癌 21 名、胃消化管癌 14 名、泌尿器癌 12 名、乳癌 7 名、頭頸部 2 名、その他 4 名。疼痛の種類は、侵害受容性疼痛 5 名、神経障害性疼痛 6 名、混合が 49 名。 全員が進行がんで、疼痛緩和と症状コントロールのために病棟に入院。
介入方法 : 介入期間は 14 日間。調査は、T0 (調査開始時)、T1 (貼付の 7 日目)、T2 (14 日目) の 3 時点で行った <ul style="list-style-type: none"> ・対象患者は、フェンタニル貼付剤の使用中は、心理的介入と、抗うつ薬の投与を受けない。 ・調査の最初の 3 日間は病院に入院し、綿密なモニタリングと副作用を管理した。 ・入院中は、緩和ケアチームメンバーが毎日、日記を記録した。帰宅後は患者か家族が日記を記録した。副作用に対しては、医師の自由裁量で、下剤、制吐薬、H2 ブロッカー、緩下剤で対処した。 ・フェンタニル貼付剤は疼痛コントロールのために増量し、T0 の全患者の初回投与量は、25 μg/h であった。レスキューを繰り返して必要でないように、速やかに疼痛コントロールが得られるよう最初の 24 時間に調整をした。増量は疼痛スコア (1-4 は軽度、5-6 が中程度、7-10 が強い痛み) による患者のニーズ、臨床検査、患者の一般状態で決定し、貼付剤は原則的に 72 時間ごとに貼り替えた。 ・最初の 12 時間は薬剤血中濃度が最大値に到達するまで、患者は速放コデイン (30-60mg) をレスキューとして使用した。フェンタニル貼付剤以外の鎮痛薬には、速放または徐放 NSAIDs も含まれた。緩和ケア病棟への依頼に先立ち、全ての対象患者は、NSAIDs (75-100mg の diclofenac、あるいは 200mg の nimesulid)、少量のコデイン (30-60mg) を使用していた。 ・抑うつのアセスメントに、the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) を使用。患者は「全くない、あるいはわずか」から「しばしば、あるいはいつも」までの中から各症状の発生頻度を回答する。Zung らによると、50 以下がわずか、あるいは抑うつがないことを示し、60-69 は中程度から強い抑うつ、70 以上は強い抑うつを示唆する。 ・STAI は、20 項目の自己式質問紙で、4 ポイントスケールで個別の不安を測定する。高得点は高い不安を示す。 ・STAI と SDS は心理療法士が行い、KPS と VAS (0-10) は医師が行った。 ・本研究は IBR の許可を得、患者にはインフォームドコンセントを書面で行った。
効果指標 : TAI と SDS、KPS、VAS

<p>解析方法： STAI、SDS と時間の比較：1-way analysis of variance (ANOVA) pairwise multiple comparisons the Tukey critical difference method 各スケール間の相関：Pearson's と Spearman's rho correlation coefficients 年齢、性別：multivariate analysis</p>	
<p>結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象患者 60 名のフェンタニル貼付剂量は、day 1 から day14 で 25 から 100 μg/h であった。全患者の開始量は 25 μg/h であり、患者の疼痛スコアによって 25 μg/h ずつ増量した。 ・疼痛の印象は、T1 は「非常に良い」46 名、「良い」12 名、「普通」2 名、T2 は「非常に良い」49 名、「良い」10 名、「普通が」1 名。 ・Multiple pairwise comparisons では、STAI と SDS の有意な改善がみられ、KPS は変化なし。SDS サブスケールの「心理的障害」(P=.001) は、14 日間で統計学的有意差を示した。1factor repeated measures ANOVA は、SDS の全てのサブスケールで、T0 と T1、T0 と T2 間で有意差を示した。しかし、生理学的障害は、T1 と T2 のみに有意差があった。睡眠障害、musculoskeletal disturbance、情緒的虚無 ・疼痛スコアは、T0 から T2 までに有意に改善した。疼痛緩和、不安 (STAI)、抑うつ (SDS) の改善は、multivariate analysis で PS と関連がなかった。年齢、性別、STAI、SDS、疼痛、KPS 間では有意な相関はなかった。 ・SDS と STAI 間の相関はあるが、SDS と他の変数間の有意な相関はなかった。フェンタニル貼付剤の量と疼痛は、T1 と T2 で相関があった。 <p>SDS と STAI の比較は、フェンタニルが 25 μg/h で一定だった群と増量した群で、統計的な相違はなかった。</p>	
<p>著者らの考察：</p> <p>強い疼痛を有するがん患者のフェンタニル貼付剤は、患者の心理的側面に否定的な効果を持たないことが示された。SDS と STAI の相関はあったが、SDS と SATI の改善は疼痛の改善と関連がなかった。進行がんと症状に関連して患者はサブクリニカルあるいは軽度の不安と抑うつを経験しているためだろう。</p>	
コメント：	(文責) 戸谷美紀
エビデンスレベル：4d	

構造化抄録 No 122

著者名 : Davis MP, Weissman DE, Arnold RM.
タイトル : Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review.
書誌事項 : J Palliat Med. 2004 Jun;7(3):462-8.
研究目的 : 重度ながん疼痛でのオピオイド・タイトレーションの evidence-based guideline を作成することを考慮して, 公表された英語論文でがん疼痛に対するオピオイド・タイトレーションに関する試験を系統的に評価する
研究デザイン : 系統的レビュー
対象患者(可能な限り詳細に) : がん疼痛を有する成人
文献検索方法 : PubMed, Ovid Med 及び Cochrane Review を titration, opioid, cancer pain, dosing という検索用語を使用して検索。他の試験は, 公表された論文の引用論文から検索した。
文献選択基準 術後がん患者ではなく, 緩和が不良な状態が続くがん疼痛に対するオピオイドの迅速なタイトレーションを主目的とする試験だけを選択した
データの収集と評価 <ul style="list-style-type: none"> 文献をクラス A (ランダム化比較試験), クラス B (コホート試験), クラス C (非ランダム化比較試験), クラス D (横断的研究, 症例シリーズ試験) に分類した。 更にエビデンスの質を I (良質の RCT で一貫した結論), II (良質の RCT であるが結論が一貫せず, 普遍性, バイアスなどに問題がある), III (良質な RCT であるが, 結論が一貫せず, 試験数が少ない), IV (公式の専門家の意見) に結論を分類した。
結果 : <ul style="list-style-type: none"> 前向き 8 試験, 後ろ向き 1 試験を含む 9 試験が特定化された。6 試験がクラス D で, 2 試験がクラス A であった。 試験によって使用されていたペインスケールが異なり, 急性または重度の定義も試験間で一貫していなかった。疼痛アセスメントの方法, 時期も試験間で異なっていた。 タイトレーションに用いた方法も静脈内投与, モルヒネやフェンタニルを用いた PCA や経口と 9 試験で異なり, タイトレーションの有効性を評価する効果指標も試験間で一貫していない。 タイトレーション期間に呼吸抑制を示した例はいずれの試験でも認められなかった。 全ての試験に方法論の問題があり, 結論を導くことは出来なかったが, 大多数の患者が 24 時間以内に疼痛が緩和されること (レベル III-D), 鎮痛効果の発現は静脈内投与が最も早いこと (レベル III-A), 急性疼痛に対して徐放製剤と速放製剤とに差は認められなかったこと (レベル III-A) が示されている。
著者らの結論 : <ul style="list-style-type: none"> 全ての試験で方法論の問題があり, 患者集団や疼痛強度, アセスメントに均一性が見られないため, この系統的レビューで専門家の意見(expert opinion)を上回る推奨を得ることは出来なかった。 明確な結論を得るためには, 疼痛強度, 疼痛アセスメント法, 除痛などを定義し, これまでに投与したオピオイド投与量による層別, 除痛までの時間, 投与の必要性, 毒性, 患者満足度などの効果指標を明確にした多症例で多施設の RCT が必要。
コメント : <ul style="list-style-type: none"> オピオイドのタイトレーションに関する研究の系統的レビューであり, 系統的レビューとしての質はそれ程悪いとは言えないが, 各試験の脆弱性 (少数例, 方法論に問題があり) のために明確な結論が得られていない。 急性疼痛に対して徐放製剤と速放製剤とに差は認められなかったという論文があるが, この試験も速放製剤に不利な条件 (臨床実態に合致しない) での比較であるため明確な結論にはならない。 重度な疼痛には, 静脈内投与が最も適切と思われた。 (文責) 南 公一郎
エビデンスレベル : 3a

構造化抄録 No 046

著者名 : Harris J.T.I; Suresh Kumar K.I; Rajagopal M.R
タイトル : Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain (モルヒネ静脈内投与による激しいがん疼痛の迅速なコントロール)
書誌事項 : Palliative Medicine, Volume 17, Number 3, 1 April 2003, pp. 248-256(9)
研究目的 : 強度のがん疼痛を迅速に緩和するために, モルヒネ静脈内投与が有用であるかどうかを調査する.
研究施設(setting) : 南インドの疼痛・緩和ケアクリニック 1 施設
研究デザイン : ランダム化比較試験
対象患者(可能な限り詳細に): 上記施設の NRS 5 以上の疼痛強度を有するがん患者全員 (15 歳以上).
介入方法 : 対象患者をランダムに経静脈投与群と経口投与群に割り付けた. <ul style="list-style-type: none"> ・経静脈投与群ではメトクロプラロミド 10mg を静脈内投与後にモルヒネ 1.5mg を 10 分おきに投与. 疼痛緩和に要したモルヒネ投与量を合計し, それと同量 (mg) のモルヒネを 4 時間ごとに経口投与する. この場合レスキューは 1 回投与量と同量を用いる. ・経口投与群では 5mg を, またすでに弱オピオイド投与中の場合には 10mg を, いずれも 4 時間ごとに投与する. レスキューは投与量と同量とする. ・両群ともパラセタモールまたはジクロフェナク, メトクトプラミド, 緩下剤を併用する.
効果指標 : 疼痛強度 : NRS (試験開始後 12 時間以内は 1 時間ごとに, また 2 日目と 3 日目, その後は毎週), 疼痛緩和 (3 段階—完全に緩和, 満足のいく緩和, 不満足な緩和) とそれに要した時間, 24 時間以内のレスキュー回数, 副作用. 24 時間以内で最悪の NRS と平均の NRS.
解析方法 : Fisher の直接確率法 (両群の背景因子など), Kolmogorov-Smirnov 検定 (変量の群間比較)
結果 : : 62 人の患者がエントリーし各群 31 人. 1 時間後の疼痛緩和は 2 群間に有意差が認められた ($P < 0.001$). すなわち 1 時間後に完全または満足のいく緩和が得られた人数は, 経静脈投与群で 27 人に対し経口投与群では 8 人であった. しかし, 24 時間後の疼痛緩和では両群に有意差は認めなかった. 経静脈投与群ではオピオイドに反応の乏しい 1 例を除くと全例で 3 時間以内に満足のいく疼痛緩和が得られていた. その一方で経口投与群では 12 時間後においても満足のいく疼痛緩和が得られたのは 76%にとどまった ($P < 0.001$). 経静脈投与群において, 必要とされたモルヒネ投与量は 1.5mg~34.5mg (中央値 4.5mg) であった. 2 日後, 経口投与されていたモルヒネの 1 回量 (4 時間ごとに投与) と経静脈モルヒネ投与量との比は 1 : 0.5 と 1 : 3.3 (中央値 1 : 0.95, 平均値 1 : 1.16) であった. 重篤な副作用は認めなかった. 経静脈投与群のうち 11 人は経静脈投与の終了時に眠気があった. 経口投与群のうち 1 人が激しい嘔吐があり投与を中止した. ※試験を中止したのは経静脈群 7 人 (5 人は経口投与に変更後に副作用が出たため, 1 人は不十分な疼痛緩和のため, 1 人は疼痛評価が困難なため) 経口投与群 3 人 (モルヒネを服用するのが困難であったなどによる理由).
著者らの考察 : モルヒネの経静脈投与による疼痛緩和は, 従来の経口投与による疼痛緩和と比較して, 激しいがん疼痛を迅速にコントロールするのに安全かつ有効である.
コメント (文責) 余宮きのみ
エビデンスレベル : 1b

構造化抄録 No 009

著者名 : Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I.
タイトル : Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain.
書誌事項 : J Clin Oncol. 1998;16(10):3222-9.
研究目的 : がん疼痛に対する徐放性オキシコドン製剤と徐放性モルヒネ製剤の有効性と安全性について検討すること。
研究施設(setting) : カナダのエドモントンにある Cross Cancer Institute および Grey Nuns Hospital の緩和ケア部門
研究デザイン : ランダム化比較試験 (二重盲検クロスオーバー試験)
対象患者(可能な限り詳細に) : オピオイド内服剤により疼痛治療中で、担当医により余命 4 ヶ月以上と判断された 18 才以上のがん疼痛を有する患者 32 名。 さらに、ホルモン剤を除くがん治療を行っておらず、質問に回答できる精神的・身体的能力を有し、腎機能、肝機能障害がなく、安静時の呼吸困難がない程度に呼吸機能が保たれていること。その他、妊娠中および授乳中でないこと。
介入方法 : 研究者が患者宅へ 1 日 1 回電話して、疼痛の程度を把握するとともに漸増の方法を指示した。
効果指標 : 3 日間以上にわたって、オピオイドの内服剤で安定した鎮痛を得た後、二重盲検法により鎮痛効果、鎮静や吐き気などの副作用の発現状況に加え、いずれの薬剤を好むかを指標としてモルヒネとオキシコドンを比較する。
解析方法 : 二重盲検の期間、疼痛の VAS スコア、5 段階のカテゴリースケール、レスキュードーズの服用回数、VAS による鎮静の程度、VAS による吐き気の程度を日毎に平均値を算出し、7 日間の平均値を算出して比較検討した。
結果 : <ul style="list-style-type: none"> ・対象患者 32 名のうち、評価可能であったのは 23 名であった。 ・疼痛に関しては、徐放性オキシコドン製剤投与時に VAS は 23 ± 21、カテゴリースケールでは 1.2 ± 0.8 であったのに対し、徐放性モルヒネ製剤投与時には VAS で 24 ± 20、カテゴリースケールでは 1.3 ± 0.7 と、100mm の VAS および 5 段階のカテゴリースケールのいずれについても両剤間で有意差は認められなかった。 ・副作用の発現状況は、鎮静の程度 (VAS) は徐放性オキシコドン製剤投与時に平均 21.4 であり、徐放性モルヒネ製剤投与時には平均 25.0 と有意差はなく、吐き気の程度もオキシコドン製剤投与時に平均 12.3 であったのに対し、モルヒネ製剤投与時に 13.9 と両剤間で有意差はなかった。いずれの薬剤を好むかについても、オキシコドンを選択したのは 8 名、モルヒネを選択したのは 11 名、特に選択しなかったのは 4 名であり、薬剤間で差異はなかった。 ・徐放性オキシコドン製剤の 1 回平均投与量は $46.5 \text{mg} \pm 57 \text{mg}$ であったのに対して、徐放性モルヒネ製剤の 1 回平均投与量は $72.6 \pm 102 \text{mg}$ であり、投与量の比率は 1 : 1.5 であった。 ・レスキュードーズの使用回数は徐放性オキシコドン投与時には 2.3 ± 2.3 回/日であったのに対し、徐放性モルヒネ製剤投与時には 1.7 ± 2.1 回/日と有意差が認められた (P=0.01)。
著者らの考察 : がん疼痛治療において、徐放性オキシコドン製剤は徐放性モルヒネ製剤と同様の有効性と安全性を示すことが判明した。
コメント : 本研究はクロスオーバー法にてオキシコドンとモルヒネの比較検討を行ったが、Heiskanen と Kalso らの検討結果とは異なり、薬剤の投与順序の影響は認められていない。 (文責) 篠 道弘
エビデンスレベル : 1b

構造化抄録 No 036

著者名 : Gillette JF, Ferme C, Moisy N, et al.
タイトル : Double-blind crossover clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine sulfate capsules in patients with cancer-related pain.
書誌事項 : Clinical Drug Investigation 1997;14(Suppl 1):22-7.
研究目的 : 硫酸モルヒネの徐放製剤 (カプセル) と速放製剤 (シロップ) の有効性, 安全性, 薬物動態を比較する
研究施設(setting) : フランス (カナダ) のがん専門 8 施設
研究デザイン : ランダム化比較試験(double-dummyによる二重盲検クロスオーバー試験)
対象患者(可能な限り詳細に) : 進行がんで WHO 第二段階の鎮痛治療でコントロールされず, 腎機能, 肝機能が正常な 18 歳以上の成人患者 35 名
介入方法 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 対象患者の疼痛を安定化し, 投与量設定のために 5 日間, モルヒネ速放製剤を 4 時間毎投与した。 ・ その後, 徐放製剤と速放製剤のプラセボを投与する徐放製剤投与群または徐放製剤プラセボと速放製剤を投与する速放製剤投与群にランダムに割り付けた。 ・ 6 日後, 投与群をクロスオーバーして, 6 日間投与した。 ・ 各投与期間終了時 (6 日目及び 12 日目) に痛みの状況とモルヒネ濃度を測定した。
効果指標 : 痛み (VAS, VRS), 薬物動態 (Cmax 及び AUC12)
解析方法 : 記載なし
結果 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 35 名が本研究に参加したが, ランダム化前に 8 名が除外となった (がん治療の必要性 3 名, モルヒネ副作用 2 名, その他 3 名)。 ・ 除痛効果には両製剤に有意差は認められなかった。 ・ オピオイド関連の有害反応は, 両製剤同様であり, 予測されない有害反応は認められなかった。 ・ Cmax は, モルヒネ速放製剤投与群では $49.5 \pm 30.7 \mu\text{g/L}$, 徐放製剤投与群では $48.1 \pm 30.1 \mu\text{g/L}$ であった。 ・ AUC12 は, モルヒネ速放製剤投与群では $308.4 \pm 208.8 \mu\text{g/L} \cdot \text{h}$, 徐放製剤投与群では $323 \pm 201.7 \mu\text{g/L} \cdot \text{h}$ であり, 1 日投与量と AUC12 とは相関が認められた。
著者らの考察 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 両製剤は生物学的に同等であり, 重度な痛みを訴えるがん患者で有効で, 忍容性が良好であることが認められた。
コメント : <ul style="list-style-type: none"> ・ 本研究は, 適切な研究デザイン (タイトレーション後にダブルダミー二重盲検クロスオーバー試験) で, モルヒネの速放製剤と ・ 徐放製剤とが有効性, 安全性及び薬物動態的にも同等であることを証明したものとして評価できる。 (文責) 瀬戸山 修
エビデンスレベル : 1b

著者名 : Eija Kalso, and Anneli Vainio
タイトル : Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain
書誌事項 : PHARMACOL THER 1990;47:639-646
研究目的 : 重度のがん疼痛を持つ患者の治療において、モルヒネとオキシコドンの有効性と患者の選好性を比較する。また両方の薬剤の経口投与量を予測する際の、PCA device の有用性を調査する。
研究施設 (setting) : Department of Anesthesia, Helsinki University Central Hospital
研究デザイン : ランダム化比較試験
対象患者 : がんが転移した、重度の疼痛に対して弱オピオイドの投与を受けているが、モルヒネへの変更が必要とされる患者 20 人 (女性 11 人、男性 9 人)。
介入方法 : それぞれの患者に最初にモルヒネ (以下 Mor) もしくはオキシコドン (以下 Oxy) のどちらを使用するか無作為二重盲検法で決定する。Mor も Oxy も濃度を 10mg/ml とし、PCA device で経静脈的に投与を行い、48 時間継続し、痛みから解放される量を調節する。その後、経口投与に変更し 48 時間継続する。経口投与へ変更する場合は、その前日に投与された薬剤の一日量から換算する。最初の 10 人をグループ 1 とし、Mor の生体内利用率を 44%、Oxy の生体内利用率を 66%と想定した。次の 10 人をグループ 2 とし、同様に Mor を 33%、Oxy を 50%と想定した。経口投与する薬剤の濃度を Oxy 2.7mg/ml、Mor 4mg/ml とし、4 時間間隔で投与を行い、患者が痛みから解放されない場合は 1ml ずつ増量した。また、患者が痛みから解放されるが、過鎮静になる場合は 1ml ずつ減量した。その後、もう一方の薬剤において (Mor→Oxy、Oxy→Mor)、同様のプロトコールで 96 時間継続した。PCA の設定はボーラス投与量を 3mg とし (lockout time は 15 分)、1 時間量を 2mg とした。この設定で痛みがとれない場合は時間量を 2mg ずつ増量した。
効果指標 : VAS による痛みの評価 (0-10)、副作用の有無。(午前 8 時から午後 8 時まで 4 時間おきに記録)
解析方法 : Mor の PCA 使用時と経口投与時、Oxy の PCA 使用時と経口投与時のそれぞれ終了前 24 時間を薬剤消費が安定している状態とみなし、VAS による痛みの評価を統計学的に解析した。
結果 : Mor と Oxy は経静脈投与、経口投与のどちらもがん疼痛の緩和に有用であった。薬剤投与前に VAS の平均値は 7.6 であったが、経静脈投与により 1.1 まで減少し、経口投与時も同レベルを維持した。Mor と Oxy の投与量は相関しており、平均薬剤消費量は Oxy が Mor より 30% 多かった。グループ 1 の平均 Mor 消費量は 168mg (生体内利用率を 44%と想定)、グループ 2 の平均 Mor 消費量は 228mg (生体内利用率を 33%と想定)、同様にグループ 1 の平均 Oxy 消費量は 130mg (生体内利用率を 66%と想定)、グループ 2 の平均 Mor 消費量は 162mg (生体内利用率を 50%と想定) であった。Mor の経静脈投与から経口投与への換算比の平均はグループ 1 が 0.48、グループ 2 は 0.31 で統計学的有意差が見られ、想定した生体内利用率に近かった。Oxy の経静脈投与から経口投与への換算比の平均はグループ 1 が 0.70、グループ 2 は 0.51 で、Mor と同様に統計学的有意差が見られ、想定した生体内利用率に近かった。Mor の経口投与量が多いグループ 2 において、グループ 1 と比較して VAS はより低い値であり、統計学的有意差が得られた。Oxy でも同様の傾向がみられたが、統計学的有意差は得られなかった。Mor と Oxy の副作用で最も多かったのは鎮静であった。Mor の経口投与は他の治療法と比較して嘔気の訴えが有意に多かった。幻覚はモルヒネの投与のみで見られた。大量の発汗は Oxy の経静脈投与で Mor より多く見られた。経静脈投与の患者では不眠の患者が 39%にみられ、経口投与の 16%より多かった。研究の最後には 5 人の患者が Oxy を、5 人の患者が Mor を選択し、残りの 10 名はどちらでも良いという回答であった。

著者らの考察：以前の研究で Mor のがん患者における生体内利用率は 15-64% という報告があるが、今回の研究では Mor の経口投与においてグループ 2 で有意に VAS が低いことから、Mor の経静脈投与から経口投与への換算比は 0.48 よりも 0.31 の方が適切と考えられる。Oxy でも統計学的有意差はなかったが同様の結果が得られていることから、換算比を 0.51 にしたほうがより良い鎮痛効果が得られると考えられる。PCA を慢性がん疼痛に用いた報告は限られており、今回の研究で PCA の有効性を明らかにできた。しかし、経口投与に比較して経静脈投与の患者において痛みで目が覚めるといった不眠の訴えが多かったことから、PCA の設定を工夫する必要がある。

コメント：がん疼痛患者に PCA があまり普及していなかった頃に、PCA を用いて経口投与量を決定し、さらにオピオイドローテーションを行うという研究デザインはとても興味深く、画期的である。対象患者数が少なく、もっと増やすとより統計学的な有意差が明確になり、研究の信頼性が増したのではないかと思われる。
(文責) 首藤真理子、下山直人

エビデンスレベル：1b

構造化抄録 No 001

著者名 : Sam Ahmedzai, David Brooks
タイトル : Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of Life
書誌事項 : J Pain Symptom Manage 1997;13:254-261
研究目的 : 緩和ケアを施行されているがん患者における経皮吸収型フェンタニルとモルヒネ徐放性持続製剤の嗜好性、副作用および患者の QOL への影響について比較検討を行う。
研究施設 (setting) : Department of Palliative Medicine, University of Sheffield, Royal Hallamshire Hospital, United Kingdom
研究デザイン : ランダム化比較試験
対象患者 (可能な限り詳細に) : 英国緩和ケアセンター38 施設における強オピオイドを必要とする 202 名のがん患者 (18-89 歳、平均 61.5 歳、男性 55%、女性 45%) で経皮吸収型フェンタニルとモルヒネ徐放性持続製剤が投与された患者。
介入方法 : <ul style="list-style-type: none"> 対象患者をモルヒネ徐放錠またはフェンタニルパッチのいずれを先行するかをランダムに割り付け、15 日間投与した。15 日間の投与終了後すぐに、投与薬剤をクロスし、15 日間投与した。 投与開始時及びクロスした時点で、モルヒネ速放製剤を用いてタイトレーションを行った。 フェンタニルとモルヒネの換算比は企業が推奨する換算表を使用し、開始投与量を決めた。 フェンタニルパッチは 72 時間毎に貼り替え、モルヒネ徐放錠は 12 時間毎投与した。 突発痛には、モルヒネ速放製剤でレスキューし他のオピオイドの投与を認めなかった。
効果指標 : メモリアルペイン評価カード (MPAC)、欧州がん研究・治療ペインスコア、WHO パフォーマンスステータス、欧州がん研究・治療 (EORTC) グローバル QOL スコア
解析方法 : McNemar test (便秘と副作用の比較)、Mann-Whitney U test
結果 : フェンタニルはモルヒネに比べ有意に便秘が少なく ($p < 0.001$)、日中の眠気も少ない ($P = 0.015$)。しかし、モルヒネに比し睡眠障害 ($P = 0.004$) は大きく、就眠時間 ($p = 0.008$) は短い。WHO パフォーマンスステータスや EORTC グローバル QOL スコアにおいては両治療群に有意差はみられなかった。対象患者のうち好みを表現できる患者 ($n = 136$) はフェンタニルパッチをより嗜好 ($p = 0.037$) した。 疼痛コントロールにおいて、レスキュードーズは全投与フェーズを通じフェンタニル治療期間中の平均 53.9% の日数に用いられ、モルヒネ治療期間中では平均 41.5% の日数であった。
著者らの考察 : この研究を通して経皮吸収型フェンタニルはがん患者に痛みからの解放を与え、受け入れられ、便秘や鎮静作用がモルヒネより少ない。これらの副作用の減弱は患者のパッチ剤への選択性に寄与するものと考える。
コメント : 痛みで苦しむ末期がん患者や家族は使用が簡便で、副作用が少ない薬剤を好み、本研究においても経皮吸収型フェンタニルは、経口モルヒネ持続性徐放製剤よりも好まれる結果となっている。 (文責) 加賀谷 肇
エビデンスレベル : 1b

構造化抄録 No 017

著者名 : Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conry Jr JD, et al.
タイトル : Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulfate immediate release (MSIR®)
書誌事項 : Pain 91 (2001) 12-130
研究目的 : 定められた計画的なオピオイド治療を受けている患者の突出痛(breakthrough pain)のマネジメントにおけるフェンタニル口腔経粘膜吸収剤 (OTFC)と硫酸モルヒネ速放製剤 (MSIR)との効果を比較する
研究施設(setting) : 米国の大学病院, 地域病院及び診療所 19 施設。
研究デザイン : ランダム化比較試験 (二重盲検, double-dummy, 多施設クロスオーバー)
対象患者(可能な限り詳細に) : モルヒネ換算量として 60-1000mg/日経口投与されているか, フェンタニル経皮吸収剤 50-300 µg/h を投与されており, 突出痛を 1日 1-4 回経験したことがある歩行可能な成人がん患者 90 例
介入方法 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 本研究に入る前に、突出痛を改善しうる MSIR の用量(successful MSIR dose)を決定した。 ・ 本研究は OTFC titration フェーズと二重盲検試験フェーズの二つのフェーズに分けられる。 ・ 第一の OTFC titration フェーズは、open-label とし、突出痛を改善し、副作用の許容し得る OTFC の用量 (successful OTFC dose) を設定した (200, 400, 600, 800, 1200 µg の unit のいずれか)。この期間は 2 週間を超えない期間とした。 ・ その後、第二の二重盲検試験フェーズとした。患者に予め番号が振られた口腔経粘膜吸収剤とカプセルを 1 セットとする 10 セットを与えた。10 セットのうち 5 セットは successful OTFC dose の OTFC の実薬と MSIR のプラセボのカプセル, 残りの 5 セットを口腔経粘膜吸収剤のプラセボと successful MSIR dose が含まれたカプセルで構成される。 ・ 突出痛が発症した場合、予め定められた番号順 (コンピュータでランダム化) に上記 1 セットを服用し, 投与後 1 時間は薬物を投与できないことにした。2 時間以上経過後に、新たに突出痛が発症した場合新たに 1 セット投与することができる。 ・ 10 セットすべてを使い切るか、本フェーズ開始から 14 日以内に研究終了する。
研究期間でも通常行っているオピオイドによる疼痛治療は継続した。
効果指標 : セット投与 15 分, 30 分, 45 分, 60 分の疼痛緩和 (患者評価 ; 0 : なし, 1 : やや改善, 2 : 中程度改善, 3 : だいぶ改善, 4 : 完全に緩和), pain intensity difference (PID), 60 分の投薬の効果 (medication performance) (患者評価 ; 0 : 不良, 1 : やや, 2 : 良い, 3 : 大変良い, 4 : 極めて良好), 副作用
解析方法 : 特に記載なし
結果 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 139 例中 93 例(69%)が突出痛を改善する titration が可能であった。Successful dose への titration には 5 日 (中央値, 範囲 1-22, 最頻度 3) 必要とし, 89 例中 73 例(82%)が 9 日以内に至適投与量を決めることが出来た。 ・ titration の結果、MSIR ならびに OTFC の successful dose の平均値は各々 31.0 ± 13.5 mg, 811 ± 452 µg であり, これらの successful dose の間に相関は認められなかった。 ・ 二重盲検フェーズでは, OTFC 投与群の各測定時間 (投与 15, 30, 45, 60 分後)での平均疼痛強度が MSIR 群に比較して有意に低く ($p \leq 0.003$), 各測定時間の PID ($P < 0.008$) や PR スコア ($p \leq 0.009$)は MSIR に比べ OTFC 群が有意に高かった。 ・ 60 分の投薬の効果は有効性を検討した患者や全患者 (ITT) で OTFC 群が MSIR 群より有意に良好であった (各 $p < 0.0001$) ・ 薬剤関連の有害反応は眠気(20/134), 吐き気(18/134), 便秘(14/134)及びめまい(10/134)であった。これらは軽度から中程度のものではあった。
著者らの考察 : OTFC は MSIR よりも突出痛 に対して効果的である。
コメント : <ul style="list-style-type: none"> ・ 本研究のデザインは二重盲検, double-dummy, 多施設クロスオーバーでありながら, 臨床に即した優れたものである。

- ・ PI や PR スコアは本来順位尺度の計数値であるため平均値の差の検定ではなく、順位和検定で行うべきである。しかし、その点を考慮しても、本研究の結果は変わらない可能性がある。
- ・ OTFC は MSIR よりも有意に突出痛を改善し、その鎮痛効果の立ち上がりも MSIR と同程度であった。本論文から、fentanyl を通常使用している患者に対しては有用な選択肢の一つになり得るものと考えられる。

(文責) 鈴木 勉

エビデンスレベル : 1b

構造化抄録 No029

著者名 : Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al.
タイトル : Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients.
書誌事項 : J Natl Cancer Inst. 1998 Apr 15;90(8):611-6.
研究目的 : 口腔粘膜吸収フェンタニル(OTFC)のがん関連の突出痛に対する効果を評価する
研究施設(setting) : 米国大学病院・専門病院 23 施設
研究デザイン : ランダム化比較試験 (二重盲検プラセボ比較試験)
対象患者(可能な限り詳細に) : がん疼痛を有し, 除痛状態が比較的安定しており, 口腔, 肝, 腎, 認知障害がなく, モルヒネ 1 日 60mg 相当量またはフェンタニルパッチ 1 日 50 μ g を必要とし, 少なくとも 1 回以上の突出痛を経験している成人がん患者 130 名
介入方法 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 全例 OTFC200μg から開始し, オープンラベルでタイトレーションを行った。 ・ 対象患者はランダムに順番がつけられた OTFC 7 ユニット, プラセボ 3 ユニットが含まれる治療ユニットを受け取り, 突出痛が出現した場合には, 定められた順番に従ってそれらを使用。 ・ 使用 30 分以内に疼痛が緩和しなかった場合には, これまでのレスキュー投与を行うことを許可した。
効果指標 : 痛みの強さ (NRS), 疼痛緩和 (0=なし, 4=完全緩和), 全身状態 (0=不良, 4=最高), レスキューの使用
解析方法 :
結果 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 130 例のうち, 93 例がタイトレーション終了, 37 例 (患者の選択 15 例, 服用不能 12 例, 副作用 10 例) は, タイトレーションが出来なかった。 ・ 少なくとも OTFC の 1 ユニットとプラセボ 1 ユニットの服用できた評価可能例は 89 例であった。 ・ OTFC はプラセボに比較して, いずれのポイントでも痛みの強さが有意に改善し, 疼痛緩和も有意差を認めた (P<0.0001)。 ・ レスキューの使用は OTFC 群に比較してプラセボ投与群の方が多かった (34% vs 15%; P<0.0001)。 ・ オピオイド関連の副作用は, めまい 17%, 吐き気 14%, 傾眠 8%, 便秘 5%などであった。
著者らの考察 : オピオイド投与を行っている慢性的ながん疼痛患者の突出痛に対して, OTFC は有効な治療法である。
コメント : <ul style="list-style-type: none"> ・ OTFC により迅速な除痛効果を示し, OTFC はタイトレーションも可能な製剤であることは理解できるが, この効果をプラセボと比較したことが臨床的に意味があることなのか不明。 ・ モルヒネ速放製剤との二重盲検, ダブルダミーの比較が望まれる。 ・ 著者らは ITT 解析を用いたと記載しているが, 除外例があるので ITT 解析とは言えない。 (文責) 向山 雄人
エビデンスレベル : 1b