

5. アリピプラゾールまたはプロクロルペラジンによる血清 prolactin 量の変化

アリピプラゾールまたはプロクロルペラジン反復投与による血清 prolactin 量の変化を ELISA により検討した。その結果、プロクロルペラジン (0.3 または 1 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したところ、血清 prolactin 量は溶媒投与群と比較して用量依存的かつ有意に増加した (prochlorperazine 0.3 mg/kg, 193.2 ± 24.0%, $p < 0.05$ vs. vehicle; prochlorperazine 1 mg/kg, 340.6 ± 51.2%, $p < 0.001$ vs. vehicle, Fig. 5)。一方、同様の投与スケジュールによりアリピプラゾール (20 または 40 mg/kg) を反復皮下投与したが、生理食塩液投与群と比較して血清 prolactin 量に有意な変化は認められなかった (aripiprazole 20 mg/kg, 124.6 ± 1.1%; aripiprazole 40 mg/kg, 107.7 ± 1.5%, Fig. 5)。

6. アリピプラゾールまたはプロクロルペラジンの血糖値に対する影響

マウスにおけるアリピプラゾール、プロクロルペラジンならびにオランザピンの血糖値に対する影響について検討した。その結果、生理食塩液投与群の血糖値と比較して、オランザピン (1 mg/kg) 投与 30 分後において有意な血糖値の上昇が認められた (saline, 115.5 ± 1.5 mg/dl; olanzapine, 216 ± 24 mg/dl, $p < 0.05$ vs. saline, Fig. 6)。一方、アリピプラゾール (20 mg/kg) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg) を投与しても生理食塩液投与群と比較して血糖値の変化はほとんど認められなかった (aripiprazole, 77 ± 11.0 mg/dl; prochlorperazine, 124 ± 41 mg/dl, Fig. 6)。

7. モルヒネ誘発鎮痛作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

マウスにおけるモルヒネによる鎮痛効果に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響を hot-plate (55°C) 法に従って検討した。モルヒネ (10 mg/kg, s.c.) 投与 30 分後の鎮痛効果に対し、アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) は 30 分前に処置しても何ら影響を与えなかった (% antinociception: saline- or vehicle-morphine, 57.1 ± 11.2 or 69.0 ± 9.3%; aripiprazole- or prochlorperazine-morphine: 59.9 ± 16.9 or 66.0 ± 9.3%, Fig. 7A, B)。

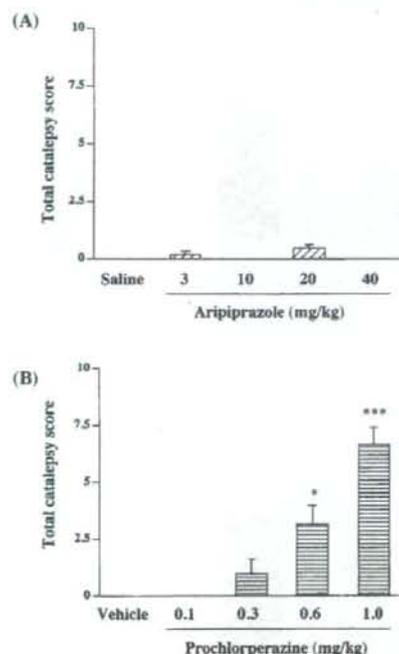


Fig. 4 The catalepsy caused by aripiprazole (A) or prochlorperazine (B) in mice. Total catalepsy values were obtained at 15, 30, 45 and 60 min after s.c. administration of saline or aripiprazole (3-40 mg/kg, s.c.) and vehicle or prochlorperazine (0.1-1 mg/kg, s.c.), respectively. The horizontal bar test was performed by placing the forepaws of the mouse on a 5-cm high bar. The time until the forepaw touched the floor or when the mouse climbed onto the bar was measured up to 60 s. A score was assigned to each animal based on the duration of the cataleptic posture (score 1, between 15 and 29 s; score 2, between 30 and 59 s; score 3, 60 s or more). Each column represents the mean with S.E.M. of 6-9 mice. * $p < 0.05$ vs. vehicle, *** $p < 0.001$ vs. vehicle.

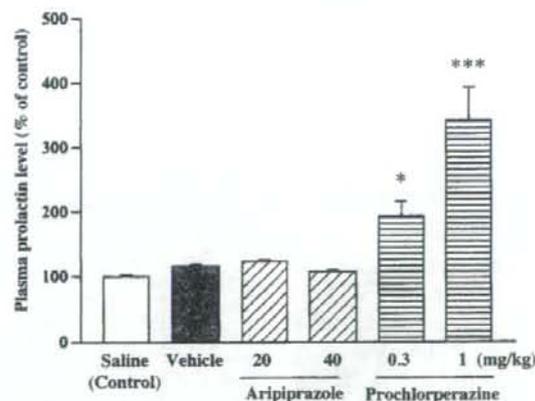


Fig. 5 Plasma prolactin level after chronic treatment with saline or aripiprazole (20-40 mg/kg, s.c.) and vehicle or prochlorperazine (0.3-1 mg/kg, s.c.). The hyperprolactinemia was not observed by treatment with aripiprazole, whereas the prolactin level was significantly increased by prochlorperazine in mice. The values in aripiprazole- or prochlorperazine-treated mice are expressed as a percentage of the changes in saline-treated mice. Each column represents the mean with S.E.M. of 3 mice. * $p < 0.05$ vs. vehicle. *** $p < 0.001$ vs. vehicle.

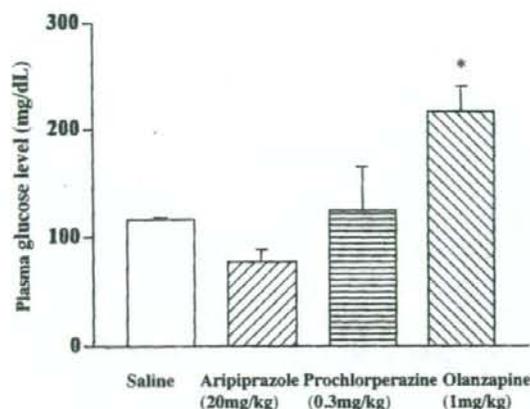


Fig. 6 Plasma glucose levels after treatment with either saline, aripiprazole (20 mg/kg, s.c.), prochlorperazine (0.3 mg/kg, s.c.) or olanzapine (1 mg/kg, s.c.). Hyperglycemia was not observed by treatment with aripiprazole or prochlorperazine, whereas plasma glucose was significantly increased by olanzapine in mice. Each column represents the mean with S.E.M. of 2-4 mice. * $p < 0.05$ vs. saline.

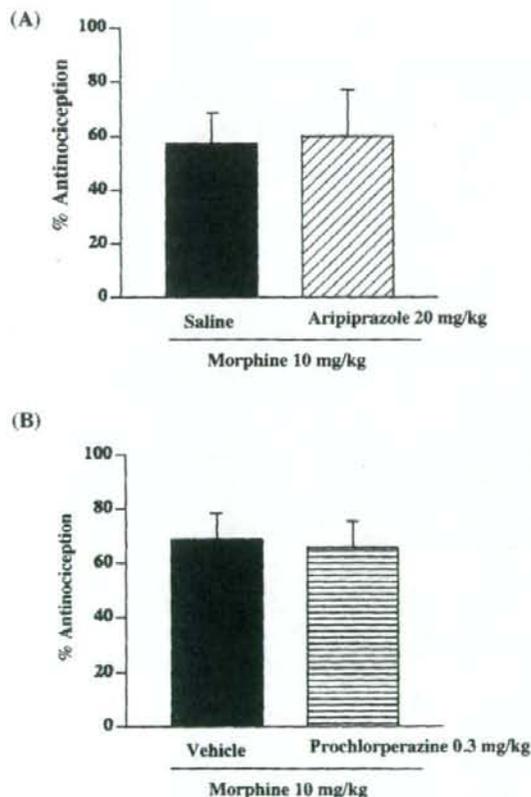


Fig. 7 Effects of aripiprazole (A) or prochlorperazine (B) on s.c. administered morphine-induced antinociception in mice using the hot-plate assay. Antinociception is expressed as % antinociception. Each column represents the mean with S.E.M. of 7-9 mice.

8. モルヒネ誘発消化管輸送抑制作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

マウスにおけるモルヒネ誘発消化管輸送抑制作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響について、charcoalの消化管輸送率を指標として検討した。その結果、モルヒネ (0.7 mg/kg, s.c.) によって誘発される消化管輸送抑制作用は、アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) の影響を全く受けなかった (% of control: saline- or vehicle-morphine, $58.1 \pm 5.2\%$ or $58.8 \pm 6.8\%$, $p < 0.001$ vs. saline- or vehicle-saline; aripiprazole- or prochlorperazine-morphine, $55.7 \pm 3.0\%$ or $52.4 \pm 3.0\%$, Fig. 8A, B).

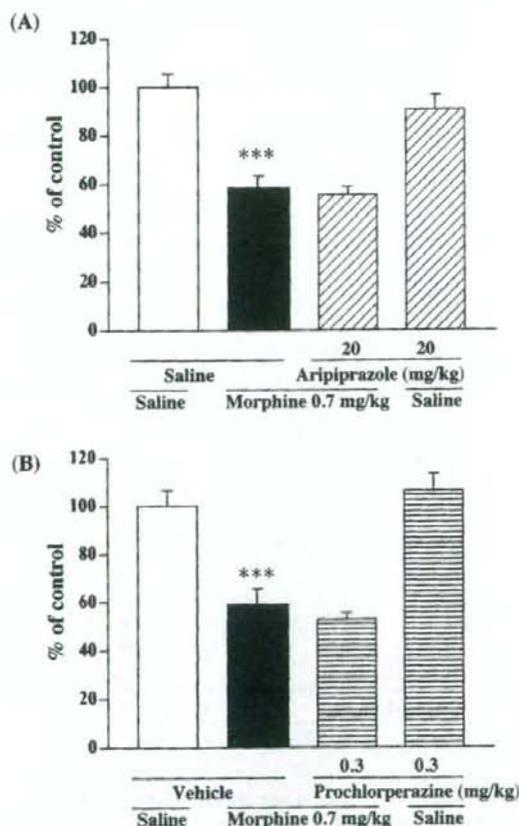


Fig. 8 Effect of pretreatment with aripiprazole (A) or prochlorperazine (B) on the morphine-induced gastrointestinal transit (GIT) inhibition. Each point represents the mean with S.E.M. of 6-8 mice. Charcoal was orally administered 20 min after morphine (0.7 mg/kg, s.c.) injection, respectively. Groups of mice were pretreated with aripiprazole (20 mg/kg, s.c.) or prochlorperazine (0.3 mg/kg, s.c.) at 30 min before administration of morphine. GIT was evaluated at 20 min after oral administration of charcoal. *** $p < 0.001$ vs. saline or vehicle-saline vs. saline or vehicle-morphine.

9. マウス前脳由来神経/グリア共培養細胞における酸化ストレス誘発神経細胞死に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

アポトーシス関連蛋白質である caspase-3 の活性化型である cleaved caspase-3 に特異的な抗体を用いて H_2O_2 ($3\mu M$) 処置による cleaved caspase-3 免疫活性を免疫化学的染色法により検討した。その結果、マウス大脳皮質由来神経/グリア共培養細胞に H_2O_2 ($3\mu M$) を処置したところ、著明な cleaved caspase-3 の誘導が認められたが、アリピプラゾールおよびプロクロルペラジン ($1\mu M$) は cleaved caspase-3 を誘導しなかった (Fig. 9A, B, 10A, B)。一方、 H_2O_2 ($3\mu M$) 処置により誘発される cleaved caspase-3 免疫陽性細胞数の増加はアリピプラゾール ($1\mu M$) またはプロクロルペラジン ($1\mu M$) を共処置することにより有意に抑制された (Fig. 9C, D, 10C, D)。

考 察

本研究では、はじめに、フェレットを用いてモルヒネによる嘔気・嘔吐反応に対するプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの作用について検討を行った。その結果、プロクロルペラジンはモルヒネによる嘔気・嘔吐作用を用量依存的かつ有意に抑制した。また、アリピプラゾールもプロクロルペラジン同様、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用を用量依存的かつ有意に抑制した。また、モルヒネ誘発抗侵害効果およびモルヒネの消化管輸送能抑制作用に対するアリピプラゾールの影響についても検討を行ったところ、

両作用はアリピプラゾールの併用により影響を受けなかった。これらの結果より、アリピプラゾールはモルヒネの鎮痛効果には影響を与えず、また、モルヒネの便秘作用を悪化させることなくモルヒネによる嘔気・嘔吐の抑制に効果的であることが明らかとなった。

モルヒネは、強力な鎮痛効果をもたらす一方で、非疼痛下で慢性的に使用した場合、多幸感や陶酔感といった精神依存およびせん妄や錯乱などの症状を示すことが知られている。こうしたモルヒネの作用は、モルヒネに「怖い薬」というイメージを与え、臨床におけるモルヒネの使用を躊躇させる要因となっている。モルヒネによる精神依存発現は、主として辺縁系に存在する、抑制性の介在ニューロンである GABA 神経系の抑制を介したドパミン神経の活性化によるドパミンの遊離増加に起因する^{19,21)}。こうしたことから、モルヒネによるドパミンの過剰な遊離は臨床上大きな問題であると考えられる。そこで、まず、モルヒネによるドパミン関連行動の一つである自発運動量増加を指標とし、プロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの影響について検討を行った。その結果、プロクロルペラジンを前処置することにより、モルヒネによる自発運動量の増加の用量反応曲線は右に平行移動し、その最大反応には変化がなかった。一方、アリピプラゾールを前処置したところ、モルヒネによる用量反応曲線は右に移動したものの、平行移動は認められず、その最大反応は頭打ちとなった。これらのことから、プロクロルペラジンはモルヒネにより遊離したドパミンとドパミン受容体上で競合的に拮抗する

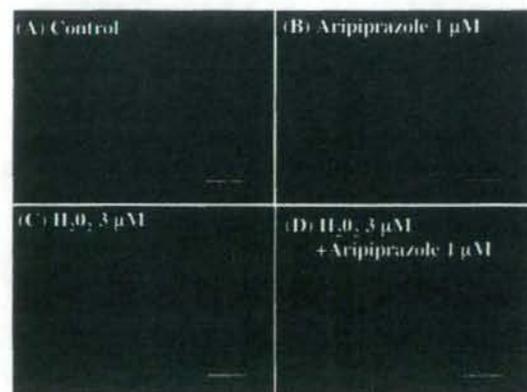


Fig. 9 Effect of aripiprazole on neural survival with H_2O_2 -triggered apoptosis. (B) Aripiprazole at the concentration used in the present study had no effect on the control level of cleaved caspase-3-positive neurons. (C) Treatment with H_2O_2 ($3\mu M$) for 2 h caused the activation of cleaved caspase-3-positive cells in cortical neuron/glia cocultures as compared to medium alone (A). (D) Aripiprazole produced neuroprotection against H_2O_2 -triggered apoptosis. Scale bars: $50\mu M$ for all panels.

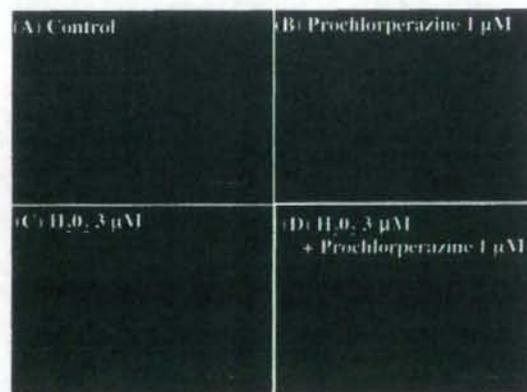


Fig. 10 Effect of prochlorperazine on neural survival with H_2O_2 -triggered apoptosis. (B) Prochlorperazine at the concentration used in the present study had no effect on the control level of cleaved caspase-3-positive neurons. (C) Treatment with H_2O_2 ($3\mu M$) for 2 h caused the activation of cleaved caspase-3-positive cells in cortical neuron/glia cocultures as compared to medium alone (A). (D) Prochlorperazine produced neuroprotection against H_2O_2 -triggered apoptosis. Scale bars: $50\mu M$ for all panels.

ことによってモルヒネによるドーパミン関連行動を抑制するが、一方で、アリピプラゾールは、遊離ドーパミンとのドーパミン受容体上での競合的拮抗のみならず、オピオイド受容体を介さずに非競合的にモルヒネによるドーパミン遊離作用に拮抗する作用を持ち合わせている可能性が明らかとなった。

そこで次に、*in vivo* マイクロダイアリシス法に従って、モルヒネにより引き起こされるドーパミン遊離作用に対するプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの影響について直接検討を行った。その結果、プロクロルペラジンを前処置することにより、モルヒネによるドーパミン遊離は抑制されず、むしろ有意な増加が認められた。一方、アリピプラゾールを前処置した群では、モルヒネにより引き起こされるドーパミン遊離量の増加は対照群と比較し有意に抑制された。シナプス後膜側に存在するドーパミン D_2 受容体は、シナプス間隙に存在するドーパミンと結合することで、神経伝達を引き起こす。一方、ドーパミン細胞体やシナプス前膜側に存在するドーパミン D_2 受容体は、自己受容体としての機能を有し、その活性化によりドーパミン神経の発火を抑制し、終末からのドーパミンの遊離を抑制することが報告されている²²⁾。本研究で認められた、プロクロルペラジンの前処置によるモルヒネ誘発ドーパミン遊離作用の増強は、ドーパミン神経上に存在するドーパミン D_2 受容体を遮断することにより、定常状態での自己受容体を介し抑制が解除されたためであると考えられる。一方、アリピプラゾールは、ドーパミン神経上に存在するドーパミン D_2 受容体において、部分作動薬として作用することにより、モルヒネによるドーパミン神経発火を抑制し、シナプス終末からのドーパミンの遊離を抑制した可能性が考えられる。このように、既存のドーパミン受容体拮抗薬とは異なる性質をもつアリピプラゾールは、そのドーパミン・システム・スタビライザーとしての特徴を生かし、モルヒネによるドーパミン神経の発火を直接制御し、正常な活性レベルにまで調節することができる可能性が示唆された。

中枢性ドーパミン受容体拮抗薬は、錐体外路症状や薬剤性パーキンソン症状などの副作用を引き起こすことが臨床問題となる^{6,7)}。本研究からも明らかなように、アリピプラゾールはドーパミン D_2 受容体の部分作動薬であり、ドーパミンが過剰なときには拮抗作用を示し、ドーパミンの不足時には作動薬として働くドーパミン・システム・スタビライザーとしてドーパミン神経の状態を安定させると考えられる。すなわち、アリピプラゾールは錐体外路症状や薬剤性パーキンソンなど、中枢性ドーパミン受容体拮抗薬でみられる副作用を起こしにくいと考えられる。そこで本研究では、次にプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの錐体外路系への影響について検討した。プロクロルペラジンをマウスに処置したところ、用量依存的に強度のパーキン

ソン様症状であるカタレプシーが引き起こされたが、アリピプラゾールは高用量の処置においてもカタレプシーを誘導しなかった。中枢性ドーパミン受容体拮抗薬の代表的な副作用である錐体外路症状は、運動制御系である黒質・線条体経路への抗ドーパミン作用により引き起こされる²³⁾。アリピプラゾールはドーパミン受容体に対して部分作動活性を示すことから、本経路において過度の抗ドーパミン作用を示さず、その結果、錐体外路症状を引き起こさなかったものと考えられる。

中枢性ドーパミン受容体拮抗薬のもう一つの代表的な副作用は、高プロラクチン血症である。漏斗下垂体神経路である下垂体前葉にはプロラクチンを放出する細胞群があり、プロラクチンは下垂体前葉細胞上のドーパミン D_2 受容体を介して抑制的にドーパミンにより制御されている²⁴⁾。中枢性ドーパミン受容体拮抗薬は、この下垂体前葉細胞上のドーパミン D_2 受容体を遮断することにより、プロラクチンの産生および分泌を増加させ、高プロラクチン血症を引き起こすものと考えられる。本研究において、プロクロルペラジンあるいはアリピプラゾールをマウスに投与し、血液中のプロラクチン濃度を測定したところ、プロクロルペラジンは投与量に依存した血清中プロラクチン濃度の上昇が認められたが、アリピプラゾールは高用量を投与しても、全く血清中プロラクチン濃度に変化は認められなかった。

先述してきたように、プロクロルペラジンのような中枢性ドーパミン受容体拮抗薬は、アカシジア、ジストニア、パーキンソン病様運動障害などの錐体外路症状ならびに高プロラクチン血症などの副作用が問題となる^{6,7)}。そのため、1990年代になり、これらの副作用を軽減した非定型抗精神病薬のSDAであるリスベリドンやMARTAであるオランザピンなどが開発された。これらの薬剤の登場により、特に錐体外路症状の改善が認められるようになった。しかしながら一方で、こうした非定型抗精神病薬、特にMARTAは、糖代謝異常や脂質代謝異常を引き起こす可能性が高いため¹⁰⁾、糖尿病や高脂血症などの疾患が背景にある患者には心血管性障害のリスクが積みまとう可能性が指摘されている。そこで、アリピプラゾールが糖代謝異常を引き起こすか否かを、プロクロルペラジンあるいはオランザピンと比較検討した。その結果、これら3薬物のうち、対照群と比較して、血糖値の上昇が認められたのは、オランザピンのみであった。

以上、本研究の結果より、アリピプラゾールは、これまでの中枢性ドーパミン受容体拮抗薬で問題となっていた錐体外路症状、高プロラクチン血症および非定型抗精神病薬で問題となる糖代謝異常を起こさないことが改めて実証された。

最近の基礎研究で、モルヒネはナチュラルキラー細胞の抑制を示し、免疫応答を阻害する可能性が指摘され、そう

した反応にはドパミン遊離によるドパミン D₂ 受容体刺激が関与していることが明らかになっている²⁵⁾。また、近年、線条体神経細胞にドパミンを処置することにより、ハンチントン病に深く関与する蛋白質と考えられているハンチントンの凝集がみられ、これには、ドパミン D₂ 受容体の活性化が関与していることが報告されている²⁶⁾。このように、過剰なドパミンは神経細胞毒性や免疫異常を示すことから、プロクロルペラジンやアリピプラゾールには、そうした現象を改善する能力がある可能性が想定される。そこで、マウス前脳部神経/グリア共培養細胞において、両薬物の処置による神経細胞死に関連する蛋白質である、caspase-3 の免疫活性の変化について検討を行った。その結果、過酸化水素によって神経細胞上に caspase-3 の誘導、すなわち神経細胞死が認められ、この誘導はプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールを併用することにより抑制された。これらのことから、プロクロルペラジンおよびアリピプラゾールは、神経保護作用を有する可能性が示唆された。

以上、本研究の結果より、アリピプラゾールはモルヒネの嘔気・嘔吐に対して有用であり、さらには、これまでモルヒネによる嘔気・嘔吐に使用されてきた定型および非定型抗精神病薬で認められる錐体外路症状、高プロラクチン血症そして糖代謝異常といった副作用を起こさない、制吐薬として有用である可能性が示唆された。今後、アリピプラゾールをオピオイドと併用することにより、患者がオピオイドによる嘔気・嘔吐に悩むことなくオピオイドによる鎮痛効果を得ることができるようになることが期待される。

文 献

- Suzuki T, Nurrochmad A, Ozaki M, et al. Effect of a selective GABA (B) receptor agonist baclofen on the mu-opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects. *Neuropharmacology* 2005; 49: 1121-1131.
- Bhargava KP, Dixit KS, and Gupta YK. Enkephalin receptors in the emetic chemoreceptor trigger zone of the dog. *Br. J. Pharmacol.* 1981; 72: 471-475.
- Wamsley JK, Zarbin MA, Young WS, 3rd, et al. Distribution of opiate receptors in the monkey brain: An autoradiographic study. *Neuroscience* 1982; 7: 595-613.
- Flake ZA, Scalley RD, and Bailey AG. Practical selection of antiemetics. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 1169-1174.
- Weihe E, Depboylu C, Schutz B, et al. Three types of tyrosine hydroxylase-positive CNS neurons distinguished by dopa decarboxylase and VMAT2 co-expression. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2006; 26: 659-678.
- Casey DE. *Acute Extrapyramidal Syndromes*, American Psychiatric Press, Inc., 1995; p. 535-550.
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 379-390.
- Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2002; 23: 526-532.
- Yomiya K, Matsuo N, and Okuyama S. [Usefulness of perospirone for the prevention of nausea related to opioid administration]. *Gan to Kagaku Ryoho* 2008; 35: 625-628.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: *In vitro* and *in vivo* receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 57-73.
- Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin 2, muscarinic, histamine H1 and alpha 1-adrenergic receptors *in vitro*. *Schizophr. Res.* 1999; 37: 107-122.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
- Mithat B, Alpaslan T, Bulent C, et al. Risperidone-associated transient diabetic ketoacidosis and diabetes mellitus type 1 in a patient treated with valproate and lithium. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 105-106.
- Hamanaka S and Kamijo Y. New-onset diabetic ketoacidosis induced by the addition of perospirone hydrochloride in a patient treated with risperidone. *Intern. Med.* 2007; 46: 199-200.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 381-389.
- Filloux F and Townsend JJ. Pre- and postsynaptic neurotoxic effects of dopamine demonstrated by intrastriatal injection. *Exp. Neurol.* 1993; 119: 79-88.
- Morelli M and Di Chiara G. Catalepsy induced by SCH 23390 in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 117: 179-185.
- Paxinos G and Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic, New York, 1998.
- Johnson SW and North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J. Neurosci.* 1992; 12: 483-488.
- Bonci A and Williams JT. Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. *J. Neurosci.* 1997; 17: 796-803.
- Narita M, Funada M, and Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol. Ther.* 2001; 89: 1-15.
- Strange PG. Antipsychotic drug action: Antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29: 314-321.
- Oakley NR, Hayes AG, and Sheehan MJ. Effect of typical and atypical neuroleptics on the behavioural consequences of activation by muscimol of mesolimbic and nigro-striatal dopaminergic pathways in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105: 204-208.
- Ben-Jonathan N. Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocr. Rev.* 1985; 6: 564-589.
- Saurer TB, Carrigan KA, Ijames SG, et al. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell. *J. Neuroimmunol.* 2006; 173: 3-11.
- Charvin D, Vanhoutte P, Pages C, et al. Unraveling a role for dopamine in Huntington's disease: The dual role of reactive oxygen species and D2 receptor stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 12218-12223.

Usefulness of Aripiprazole for Reducing Morphine-Induced Dopamine-Related Side Effects

Mitsuru SHIOKAWA^{*1,*2}, Minoru NARITA^{*1}, Daisuke TAKEI^{*1}, Yuki MATSUSHIMA^{*1}, Shigemi TAKAGI^{*1}, Keisuke HASHIMOTO^{*1}, Daigo IKEGAMI^{*1}, Megumi ASATO^{*1}, Shigeto HIRAYAMA^{*1}, Michiko NARITA^{*1}, Keiichi NIIKURA^{*1}, Naoko KUZUMAKI^{*1}, and Tsutomu SUZUKI^{*1}

^{*1}Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

^{*2}Department of Pharmacy, St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

Abstract: In the management of pain, nausea and vomiting are some of the most distressing adverse effects induced by opioids. Dopamine receptor antagonists are commonly used to counter the adverse effects of opioids. However, most of these agents themselves have side effects, including extrapyramidal symptoms. Here, we investigated the effect of the dopamine system stabilizer aripiprazole on morphine-induced dopamine-related actions in mice. Morphine-induced hyperlocomotion was significantly suppressed by either the dopamine receptor antagonist prochlorperazine or aripiprazole. Catalepsy was observed with a high dose of prochlorperazine, but not with higher doses of aripiprazole. The increased level of dialysate dopamine in the nucleus accumbens stimulated by morphine was significantly decreased by pretreatment with aripiprazole. However, the morphine-induced dopamine elevation was enhanced by pretreatment with prochlorperazine. Dopamine receptor antagonists showed an elevation in serum prolactin levels. Furthermore, an atypical antipsychotic, olanzapine, produced hyperglycemia. However, aripiprazole failed to increase the blood serum levels of prolactin and glucose. In addition, the increase in cleaved caspase 3-like immunoreactivity induced by H₂O₂ was suppressed by treatment with either the prochlorperazine or aripiprazole in cortical neuron/glia co-cultures. In conclusion, we demonstrated that the morphine-induced emesis, hyperlocomotion and dopamine release were significantly suppressed by pretreatment with aripiprazole, whereas catalepsy, hyperglycemia and elevation of plasma prolactin levels were not produced by aripiprazole itself. We propose here that the combination of aripiprazole with opioids may be useful for the control of pain with decreased sensitivity to morphine-induced dopamine-related side effects.

Key words: morphine, aripiprazole, side effects, vomiting, antipsychotics

[原著論文]

病院における緩和医療の現状ならびに薬剤師業務に関する調査研究

伊勢 雄也^{*1} 宮田 広樹^{*1} 片山 志郎^{*1} 塩川 満^{*2}
 柏原 由佳^{*3} 松本 高広^{*4} 舛岡由紀子^{*5} 鈴木 勉^{*6}
 井上 忠夫^{*7} 富永さおり^{*8} 山村 重雄^{*9} 伊東 俊雅^{*10}

^{*1} 日本医科大学付属病院薬剤部

^{*2} 聖路加国際病院薬剤部

^{*3} 昭和大学病院薬剤部

^{*4} 東邦大学医療センター大森病院薬剤部

^{*5} 東芝病院薬剤部

^{*6} 星薬科大学薬品毒理学教室

^{*7} 国際医療福祉大学大学院がん薬物療法分野, 国際医療福祉大学三田病院薬剤部

^{*8} 東邦大学医薬品情報学研究室

^{*9} 城西国際大学薬学部医療薬学科臨床統計学講座

^{*10} 東京女子医科大学病院薬剤部

(2008年4月2日受理)

【要旨】 病院における緩和医療の現状ならびに薬剤師業務に関するアンケート調査を行った。298施設 (65.9%)よりアンケートが回収できた。約85%の施設がここ数年でオピオイド製剤の採用品目が増えていた。124施設が緩和ケアチームを有していたが、その施設の病床数によりチームの保有割合に差が認められた。緩和ケアチームの職種別構成割合では、薬剤師ならびに看護師の割合が最も高かった。薬剤師の緩和ケア領域に携わる業務形態としては、薬剤管理指導業務が最も多く、次いで麻薬管理業務、緩和ケアチームであった。また、薬剤師が緩和ケア領域に関わることにより、明確なアウトカム (患者の薬剤に対する誤解の解消、副作用の軽減等) がもたらされる可能性が考えられた。以上、多くの施設において緩和ケアチームに薬剤師が参加しており、また、薬剤師はこの領域に明確なアウトカムをもたらす存在である可能性が示唆された。

キーワード: 緩和医療, 薬剤師業務, アンケート調査, 緩和ケアチーム

緒 言

近年、薬剤師の業務は、単に薬を処方箋通りに調剤して患者に渡すだけでなく、薬剤師の専門性を活かし、さまざまな専門領域への関与を広げつつある。その薬学的な関与を最も発揮できる領域の一つとして緩和領域が挙げられる。

これまで、一般病棟で活動する緩和ケアチームに対し診療報酬は算定できなかったが、2002年度より1日250点算定できるようになった。そのため緩和ケアチームを設置する施設は増加し、現在では緩和ケアチームに関する報告や学会発表が数多くなされるようになってきている¹⁾。そこで本研究ではまず、全国の施設における緩和医療の実態をオピオイド製剤の採用状況ならびに緩和ケアチームの設置状況を指標として調査を行った。

緩和医療において、患者の痛みには個別性があり多様であるため、単に身体症状だけでなく、精神面や社会面が増減因子となっていることもあり、ときにはスピリチュアル

なことが背景に潜んでいる場合がある。がん患者本人、さらに家族のニーズは多面的であることから、医師や看護師1人では十分に対応できない。よって、特に緩和医療では、医師や看護師以外に各方面のメディカルや専門職である薬剤師、メディカルソーシャルワーカー、臨床心理士 (カウンセラー)、理学療法士、作業療法士、栄養士らによる専門プロチームを組んで治療的介入やケアを行う必要性があるとされている。そのため、チーム構成員は必要に応じて、患者家族、友人、宗教家、ヘルパーさらにボランティアなどを加えてトータル的に解決していくことのコンセプトが生まれた²⁾。

その中で薬剤師は、直接患者と会話をし患者の気持ちを理解しながら、オピオイド製剤を中心とした薬剤の必要性や起こりうる副作用を説明し、その対策について指導することが求められている。また、痛みの程度の評価やオピオイド製剤の使用による副作用やその対策についてもチェックすることが必要である。問題があれば、医師や看護師にフィードバックし、問題を共有化する。そして、その問題に対し、薬剤で効果が得られそうであれば、処方の必要性を医師と相談することでチームにおける薬剤師の役割を果たすことができる³⁻⁵⁾。仮に院内に緩和ケアチームがなく

問合せ先: 伊勢雄也 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学付属病院薬剤部
 E-mail: yuyaise@nms.ac.jp

でも、薬剤管理指導業務を通じてこのような役割を果たすことができる。また、麻薬に関する製剤業務や管理業務を通じて緩和ケアに携わることも、手段の一つであると考えられる。

しかしながら、薬剤師がどのような業務を通してこの領域に関与しているか、また、関与することによる明確なアウトカムについて、海外での報告⁶⁾はあるものの、本邦において検討した報告はまだない。そこで本研究では、薬剤師が緩和領域に関与する手段ならびにアウトカムについても調査を行ったので合わせて報告する。

方 法

1. 対象施設ならびに調査期間

アンケートは、全国の病院薬剤部（452病院）を対象として、2005年12月から2006年1月に行った。本研究の趣旨を文書にて提供し、同意を得たうえでアンケートの回収を行った。また、本調査にあたっては、記載者の人権を

保護するため、無記名とし、施設名を記載する項目を設定しなかった。なお、本調査は東京都病院薬剤師会緩和ケア専門薬剤師養成特別委員会の主導で行われた。

2. アンケート調査項目

アンケート調査項目は、施設の属性に関する項目、緩和ケア領域における薬剤師の関与に関する項目に分け、それぞれ以下の項目を調査した（図1）。

(1) 施設の属性に関する項目

1. 病床数、2. 緩和ケアチームの有無、3. 緩和ケアチームの職種構成、4. オピオイド製剤の採用状況。

(2) 緩和ケア領域における薬剤師の関与に関する項目

1. 緩和ケアに携わっている薬剤師の有無、2. 緩和ケア領域に関与している業務形態およびそれによりもたらされる効果。

3. 統計解析

統計解析はJMP6.0J（SASインスティテュート・ジャパン）を用いた。比率の検定は χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$

1 都道府県名	2 病床数	
3 貴院では緩和ケア領域に関わっている薬剤師がいますか	<input type="checkbox"/> いない	<input type="checkbox"/> いる
4 貴院には緩和ケアチームがありますか	<input type="checkbox"/> ない	<input type="checkbox"/> ある
5 4番目で「ある」とお答えの御施設にお伺い致します。緩和ケアチームのスタッフとなっている職種をお教えください	<input type="checkbox"/> 緩和ケア専門の医師 <input type="checkbox"/> 麻酔科医師 <input type="checkbox"/> 外科系医師 <input type="checkbox"/> 内科系医師 <input type="checkbox"/> 精神科医師 <input type="checkbox"/> 薬剤師 <input type="checkbox"/> 看護師 <input type="checkbox"/> その他（ ）	<input type="checkbox"/> 宗教家（牧師等） <input type="checkbox"/> ケースワーカー <input type="checkbox"/> 臨床検査技師 <input type="checkbox"/> 放射線技師 <input type="checkbox"/> 栄養士 <input type="checkbox"/> ボランティア <input type="checkbox"/> 緩和ケア認定看護師
6 薬剤部ではどのような業務を介して緩和ケア領域に関わっていますか（複数回答可）	<input type="checkbox"/> 麻薬/向精神薬管理業務を介して <input type="checkbox"/> 緩和領域で用いられる製剤の調製業務を介して <input type="checkbox"/> 薬剤管理指導業務を介して <input type="checkbox"/> 緩和ケアチームの一員として <input type="checkbox"/> その他	
7 薬剤師が緩和ケア領域の業務に関与することによってどのような効果をもたらされましたか（複数回答可）	<input type="checkbox"/> 患者の薬剤に対する不安感解消し、患者QOLをより向上させることができた <input type="checkbox"/> 個々の患者の病状に対応した院内製剤を調製することにより、患者QOLをより向上させることができた <input type="checkbox"/> オピオイド製剤の副作用を軽減し、患者QOLをより向上させることができた <input type="checkbox"/> 医師などの医療スタッフにオピオイド製剤の適正使用について啓発することができた <input type="checkbox"/> 医師等の医療スタッフにオピオイド製剤の副作用の対処方法について啓発することができた <input type="checkbox"/> その他	
8 ここ数年でオピオイド製剤の採用品目はどう変化しましたか	<input type="checkbox"/> 減った <input type="checkbox"/> 変わらない <input type="checkbox"/> 採用した製剤もあったが、削除した製剤もあるため、結果的には変わらない <input type="checkbox"/> 増えた	
9 ここ数年の間に麻薬在庫を大きいものに買い替えましたか（又は在庫の数を増やしましたか）	<input type="checkbox"/> 大きいものに買い替え（又は数を増やした） <input type="checkbox"/> 替えてない <input type="checkbox"/> 逆に小さいものに買い替え	
10 現在採用しているオピオイド製剤に印をつけて下さい。（複数回答可）	<input type="checkbox"/> MSコンチン <input type="checkbox"/> モルベス <input type="checkbox"/> ビーガード <input type="checkbox"/> オプソ <input type="checkbox"/> 塩酸モルヒネ注 <input type="checkbox"/> 塩酸モルヒネ末 <input type="checkbox"/> デュロテップパッチ <input type="checkbox"/> リン酸コデイン原末（又は10倍散）	<input type="checkbox"/> カディアン <input type="checkbox"/> MSツツイスロン <input type="checkbox"/> アンバック座薬 <input type="checkbox"/> オキシコンチン錠 <input type="checkbox"/> パビナル注 <input type="checkbox"/> 大容量塩酸モルヒネ注 <input type="checkbox"/> フェンタネスト
11 オピオイドの副作用でコントロールしにくかった（しにくいと思われた）副作用は何ですか（複数回答可）	<input type="checkbox"/> 吐き気/嘔吐 <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 眩暈 <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 幻覚以外の精神症状 <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> めまい <input type="checkbox"/> 幻覚

図1 アンケート調査用紙

を有意差ありとして評価した。

結 果

1. アンケート回収状況

病院施設に対するアンケートの回収率は65.9% (298/452施設)であった。

2. 施設の属性に関する項目

図2にご協力いただいた施設の病床数の分布を示した。平均病床数510床(最少33床, 最多1,510床)であった。200～399床の施設が最も多かった。図3に地域分布を示した。関東地方の施設が約1/3を占めていた。図4に、ここ数年のオピオイド製剤の採用品目の変化を示した。約85%の施設がオピオイド製剤の採用品目が増えたと回答

していた。図5にオピオイド製剤の採用割合を示した。アンベック®坐剤、塩酸モルヒネ注およびデュロテップ®パッチはほぼすべての施設で採用していた。図6に緩和ケアチームの有無を施設規模別に示した(緩和ケアチームあり:124施設, なし:174施設)。緩和ケアチームは規模が小さい施設では少なく、600床を超える施設では、半数以上が緩和ケアチームを有していた。図7に緩和ケアチームがある施設の職種別構成割合を示した。薬剤師ならびに看護師の構成割合が最も高かった。

3. 緩和ケア領域における薬剤師の関与に関する項目

図8の上段に緩和ケアに携わっている薬剤師の有無を示した。アンケートに回答した施設のほぼ7割の薬剤師が、緩和領域に携わっていると回答した。また、携わって

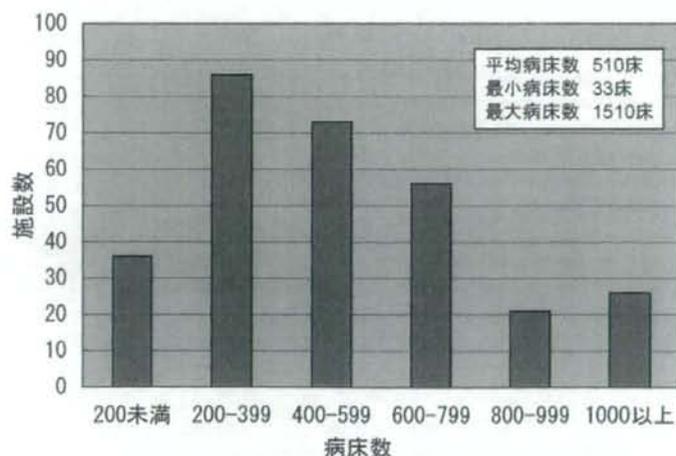


図2 アンケート協力病院の病床数分布

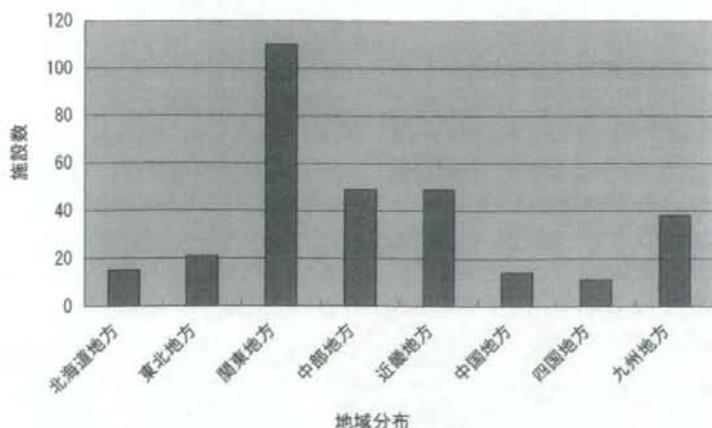


図3 アンケート協力病院の地域分布



図4 オピオイド製剤採用品目数の変化

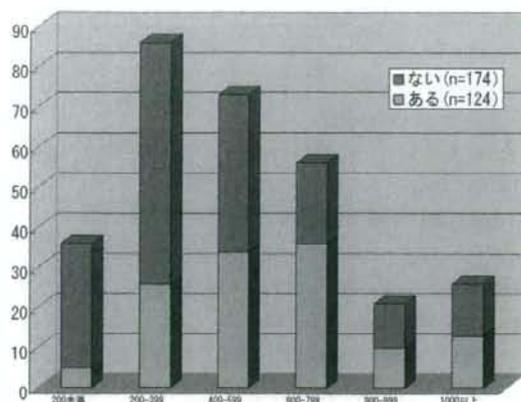


図6 病床数別にみた緩和ケアチームの分布

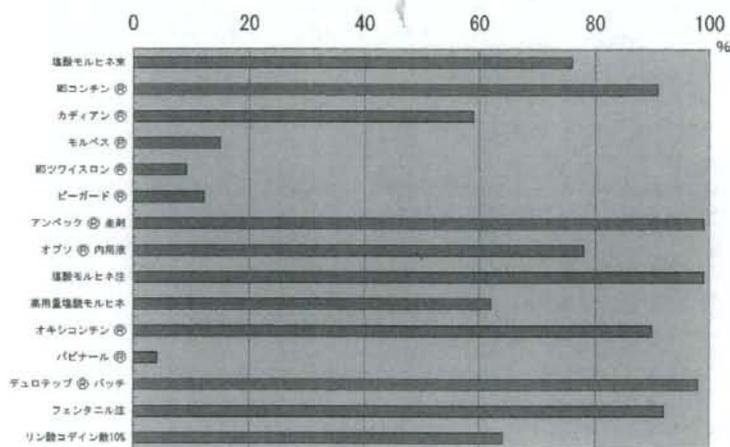


図5 オピオイド製剤採用割合

いる業務形態としては、薬剤管理指導業務が最も多く、次いで麻薬管理業務、緩和ケアチームであった（図8下段）。薬剤師が緩和ケア領域に関与することによりもたらされる効果を表1～表3に示した。すべての項目で、緩和領域に参加している薬剤師がいるほうが明確な効果があった（表1）。また、緩和領域に参加している薬剤師がいる施設では、麻薬金庫を大きいものに買い替えていた（表2）。さらに、オピオイドの副作用である便秘のコントロールが困難であると回答した施設が有意に少なかった（表3）。

考 察

本アンケートにご協力いただいた施設は200～399床程度の施設が多く、地域分布として関東地方の施設が約

1/3を占めていた。次に各施設におけるオピオイド製剤の採用数ならびに採用品目について検討を行ったところ、約85%の施設がオピオイド製剤の採用数が増えたと回答していた。2002年の春まで、日本で使用可能な強オピオイド製剤はモルヒネ製剤だけであったが、その後デュロテップ®パッチやオキシコナンチン®錠等、多種多様な製剤が続々と発売されたためであると考えられる。また、発売して数年しか経過していないにもかかわらず、デュロテップ®パッチはほぼすべての施設で採用されており、オキシコナンチン®錠も約9割の施設で採用されていた。モルヒネ製剤で十分な除痛効果が得られない、また副作用が発現した際、他の強オピオイド製剤へ変更するといった、いわゆる“オピオイドローテーション”の概念が普及したため

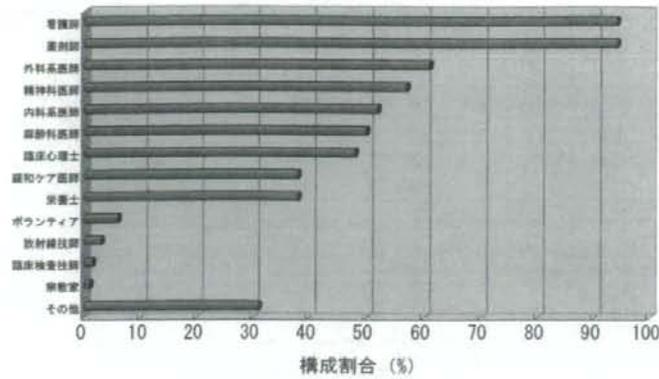


図7 緩和ケアチームの職種の構成割合

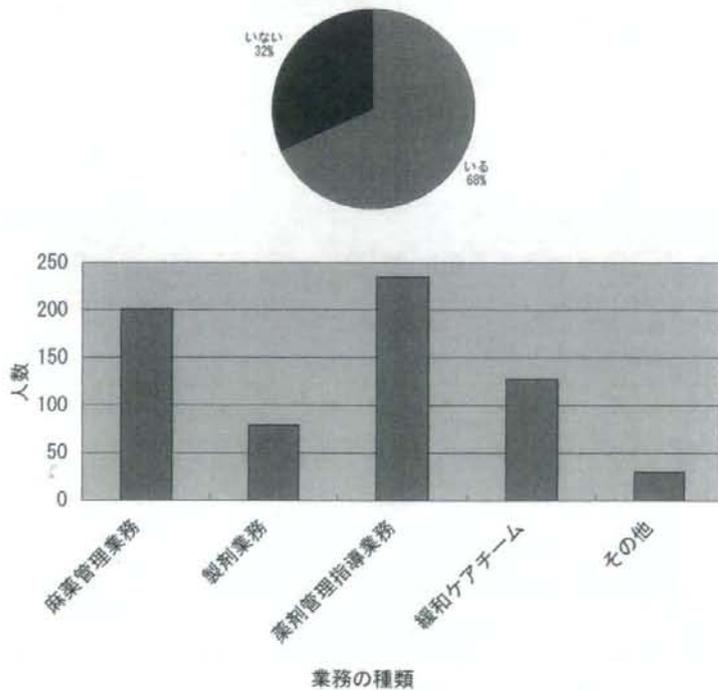


図8 緩和領域に携わっている薬剤師の有無 (上段) ならびにその業務 (下段)

あると考えられる。

緩和ケアチームを設置している施設は規模が小さい施設では少なく、600床を超える施設では半数以上が有していた。規模の大きな施設では主にチームで、規模の小さい施設では個人単位で緩和ケアに当たっているものと考えられる。また、チームの構成割合では、9割以上の施設で緩和ケアチームに薬剤師が参画していた。緩和ケア加算に関する

施設基準では、チームの最小ユニットは身体症状の緩和を担当する常勤医師1人、精神症状の緩和を担当する常勤医師1人ならびに緩和ケアの経験を有する常勤看護師1人であるが、実際には多くの施設において薬剤師が緩和ケアチームに参加していた。この結果は、薬剤師は各施設の緩和ケアチームにとってかけがえのない、必要な存在であることを強く示唆している。

表1 緩和領域に携わっている薬剤師がいることによるアウトカム

効 果		緩和領域に携わっている薬剤師		p 値 (χ^2 検定)
		いる	いない	
患者の薬剤に対する不安・誤解の解消による QOL 向上	あり	169	42	0.0007
	なし	26	21	
院内製剤の調製による患者の QOL 向上	あり	48	6	0.0063
	なし	147	57	
オピオイド製剤の副作用の軽減による患者の QOL の向上	あり	142	26	<0.0001
	なし	53	37	
医師等、医療スタッフへオピオイドの適正使用について啓発	あり	168	45	0.0102
	なし	27	18	
医師等、医療スタッフへオピオイドの副作用に対する対処方法	あり	143	28	<0.0001
	なし	52	35	

表2 緩和領域に携わっている薬剤師がいることによるオピオイド製剤の採用品目ならびに麻薬金庫の大きさ

効 果		緩和領域に携わっている薬剤師		p 値 (χ^2 検定)
		いる	いない	
オピオイド製剤の採用品目	増加	173	75	0.1458
	不変/減少	26	21	
麻薬金庫の大きさ	増加	114	40	0.0037
	不変/減少	80	58	

表3 緩和領域に携わっている薬剤師がいることによる副作用コントロールのアウトカム

オピオイドの副作用	コントロール	緩和領域に携わっている薬剤師		p 値
		いる	いない	
吐き気、嘔吐	困難	137	54	0.9366
	困難ではない	52	20	
便秘	困難	67	36	0.0486
	困難ではない	122	38	
眠気	困難	73	28	0.9061
	困難ではない	116	46	

アンケートに回答した施設のほぼ7割の薬剤師が緩和領域に携わっていると回答していた。携わっている業務形態としては、薬剤管理指導業務が最も多く、次いで麻薬管理業務、緩和ケアチームであった。緩和ケアチームに参加していれば、チームを介して、また参加していない/チームがない施設でもさまざまな業務を介して、薬剤師は緩和領域に携わっていることを示唆している。また、薬剤師が緩和領域に携わることにより、医療スタッフへのオピオイドの適正使用や患者のQOLの向上に大きく寄与していることが示唆された。さらに、オピオイドの採用品目の増加に差は認められなかったものの、個々の施設において麻薬金庫を大きいものに買い替えていた。緩和領域に携わる薬剤師の存在により麻薬の使用量が増加し、金庫が手狭になり、新たに購入したためと考える。

緩和領域に携わっている薬剤師がいることによる副作用

コントロールのアウトカムについて検討したところ、便秘のコントロールが困難であると回答した施設が有意に少なかった。逆に吐き気、嘔吐および眠気は対処法に難渋していた。施設に緩和領域に携わっている薬剤師がいることにより便秘はコントロール可能な副作用となったが、吐き気、嘔吐および眠気は病態も考慮しなければいけないため、また、副作用コントロールが便秘と比較して困難である可能性があるため、今なお多くの施設において対応に苦勞していると考えられる。

以上、アンケート回答施設の約4割に緩和ケアチームが設置されていたが、施設規模により設置割合に差が認められた。また、9割以上の施設において緩和ケアチームに薬剤師が参加していた。本研究結果に示すように、オピオイド製剤の副作用の軽減による患者のQOL向上等に薬剤師は明確なアウトカムをもたらす存在であり、その存在意

義、役割が広く評価されているため、多くの施設において緩和ケアチームに薬剤師が参加していると考えられた。現在、緩和ケア加算に関する施設基準では、薬剤師は明記されていないが、明記してもらえよう、今後も薬剤師の緩和領域における職能を客観的に評価し、存在価値をアピールしていく必要があると考えられる（なお、平成20年度の診療報酬改定では、緩和ケア診療加算の算定基準に“緩和ケアの経験を有する薬剤師”の緩和ケアチームへの配置が要件に追加された）。

謝 辞

本アンケート調査研究において多大なるご協力を賜りました各施設の薬剤師の諸先生方に深く感謝を申し上げます。また、本アンケート調査の実施に当たり度重なるご配

慮を賜りました、東京都病院薬剤師会前会長平野公晟先生に謹んで感謝申し上げます。

文 献

- 1) 樋口比登実, 笹原朋代. 緩和ケア診療加算を算定している緩和ケアチームの医師の現状. *がん患者と対療* 2006; 17: 75-84.
- 2) 安達 勇. 緩和医療におけるチーム医療の重要性. *Pharma Media* 2002; 20: 75-79.
- 3) 佐藤 哲, 片岡智美, 篠 道弘. チームケアにおける薬剤師の役割と主張. *がん患者と対療* 2004; 15: 34-38.
- 4) 倉辻羊子, 塩川 満. 緩和ケアにおける薬剤師の役割. *日病薬師会誌* 2002; 42: 1027-1030.
- 5) 神林祐子, 小西洋子, 西井久二. 緩和ケアチームにおける薬剤師の役割. *京府医大誌* 2006; 115: 201-209.
- 6) Gilbar P and Stefaniuk K. The role of the pharmacist in palliative care: Results of a survey conducted in Australia and Canada. *J. Palliat. Care* 2002; 18: 287-292.

Evaluation of the Current Status of Palliative Care and Pharmacist's Duties in Hospitals

Yuya ISE^{*1}, Hiroki MIYATA^{*1}, Shirou KATAYAMA^{*1}, Mitsuru SHIOKAWA^{*2}, Yuka KASHIWABARA^{*3}, Takahiro MATSUMOTO^{*4}, Yukiko MASUOKA^{*5}, Tsutomu SUZUKI^{*6}, Tadao INOUE^{*7}, Saori TOMINAGA^{*8}, Shigeo YAMAMURA^{*9}, and Toshimasa ITO^{*10}

^{*1} Department of Pharmaceutical Services, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, St. Lukes International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

^{*3} Showa University Hospital, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan

^{*4} Department of Pharmacy, Toho University Omori Medical Center, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan

^{*5} Department of Pharmacy, Toshiba General Hospital, 6-3-22 Higashi Oh-i, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8522, Japan

^{*6} Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

^{*7} International University of Health and Welfare Graduate School, 1-24-1, Minami Aoyama, Minato-ku, Tokyo 107-0062, Japan

^{*8} School of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi 274-8510, Japan

^{*9} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Medical Pharmacy, Josai International University, 1 Gumyo, Togane 283-8555, Japan

^{*10} Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawata-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

Abstract: The present study used a questionnaire survey to determine the current status of palliative care and pharmacists' duties in hospitals. Two hundred ninety-eight (65.9%) hospital pharmacists answered the survey. The adoption of opioid drugs by 85% of hospitals had increased in recent years. One hundred twenty-four hospitals had a palliative care team; and the existence of a palliative care team was related to the number of hospital beds. Pharmacists and nurses had the largest number of duties among the palliative care team members. The palliative care-related duties of the pharmacists most often included medication management and guidance, followed by narcotics management and participation of palliative care team. In addition, the contribution by pharmacists in palliative care appears to have had a distinctly positive outcome by ensuring that patients had no misunderstandings related to their medications and by reducing the incidence of side effects. In conclusion, a pharmacist participated in the palliative care team in many hospitals, furthermore, pharmacist involvement in palliative care appears to be associated with positive outcomes.

Key words: palliative care, pharmacist's duties, questionnaire survey, palliative care team

[原著論文]

オピオイドローテーションの薬剤経済学的分析 —モルヒネ徐放錠からフェンタニル貼付剤またはオキシコドン徐放錠へ ローテーションした際の費用最小化分析—

伊勢 雄也^{*1} 輪湖 哲也^{*1} 三浦 義彦^{*1}
片山 志郎^{*1} 原田 知彦^{*2} 赤瀬 朋秀^{*2}

^{*1} 日本医科大学付属病院薬剤部

^{*2} 済生会横浜市東部病院薬剤センター

(2008年4月14日受理)

【要旨】 オピオイドローテーション (モルヒネ徐放錠からフェンタニル貼付剤またはオキシコドン徐放錠へのローテーション) の薬剤経済学的分析を行った。判断樹によるシミュレーションモデルを作成し、費用最小化分析を行った。なお、分析は支払い者の立場により行った。その結果、患者1人あたり塩酸オキシコドン徐放錠 39,409円、フェンタニル貼付剤 57,106円と、フェンタニル貼付剤と比較してオキシコドン徐放錠の費用が 17,697円少なかった。しかしながら、感度分析を行った結果、この結果は確実性が高いとはいえず、疼痛改善率に左右される可能性が考えられるため、実際に臨床現場において切り替えを行う場合、その製剤の疼痛改善率も予測したうえで薬剤をローテーションしたほうがより経済的な治療法となる可能性が考えられた。

キーワード: 薬剤経済学, 費用最小化分析, オピオイドローテーション, フェンタニル貼付剤, オキシコドン徐放錠

緒 言

米国では1983年よりMedicareの入院医療費の支払い方法として診断群別定額支払い制度 (DRG/PPS) が導入されているが、我が国でも2003年より診断群分類 (DPC) に基づく包括支払い制度が特定機能病院 82施設での入院医療において開始された。このシステム導入に代表されるように近年、医療費の高騰が大きな社会問題として認識されている。そのため、医療従事者は患者に対して最良の医療を限られたコスト内で提供することが求められるようになってきており、今後は日本でも薬剤経済学的重要性がさらに増すと考える。

我々は、これまで日常の病棟業務を薬剤経済学的に解析することにより、将来発生する可能性のある医療費増を未然に回避している可能性を報告している¹⁾。また、薬剤師の立場からクリニカルパス (パス) に用いられる術後感染発症阻止薬の費用対効果分析を行い、他の医療スタッフに情報を提供することでパスのさらなる標準化/効率化につながり、結果として病院収益の向上につながることも報告している^{2,3)}。

2006年6月に「がん対策基本法」が制定され、国家的視野で診療格差是正等を目的としたがん医療に関する種々

問合せ先: 伊勢雄也 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学付属病院薬剤部
E-mail: yuyaise@nms.ac.jp

の政策が打ち出されている。しかしながら、抗がん剤等、がん治療に用いる薬剤は高価なものが多いため、がん医療の推進は国の保険財政を圧迫しかねない。そのためがん医療を薬剤経済学的な見地から分析を行うことは、今後さらに価値のあるものになってくると考えられる。

これまで、がん化学療法を薬剤経済学的な見地から分析した論文は数多く報告されているものの^{4,7)}、緩和医療に用いる薬剤の経済性を検討した報告は本邦ではまだない。

そこで本研究では、日常臨床においてよく行われるオピオイドローテーションの薬剤経済学的分析を行い、知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象分析薬剤

当院で疼痛緩和に用いられているフェンタニル貼付剤および塩酸オキシコドン徐放錠を分析対象薬剤とした。

2. 費用分析の方法

判断樹によるシミュレーションモデル⁸⁾を作成し、分析を行った。なお、分析は、臨床的にフェンタニル貼付剤または塩酸オキシコドン徐放錠の臨床効果がほぼ同等との仮定のもとに、費用のみの比較を行う費用最小化分析を行った。臨床効果 (疼痛改善率) や副作用 (嘔気・嘔吐および便秘) のパラメータ (表1) は各製剤の添付文書を参考とした。

表1 塩酸オキシコドン徐放錠ならびにフェンタニル貼付剤の臨床効果

薬剤名	疼痛改善率 (95%信頼区間)	便秘	嘔気/嘔吐
塩酸オキシコドン徐放錠	82.5% (74.2~90.8)	38.4%	56.9%
フェンタニル貼付剤	68.9% (64.9~76.8)	52.5%	68.9%

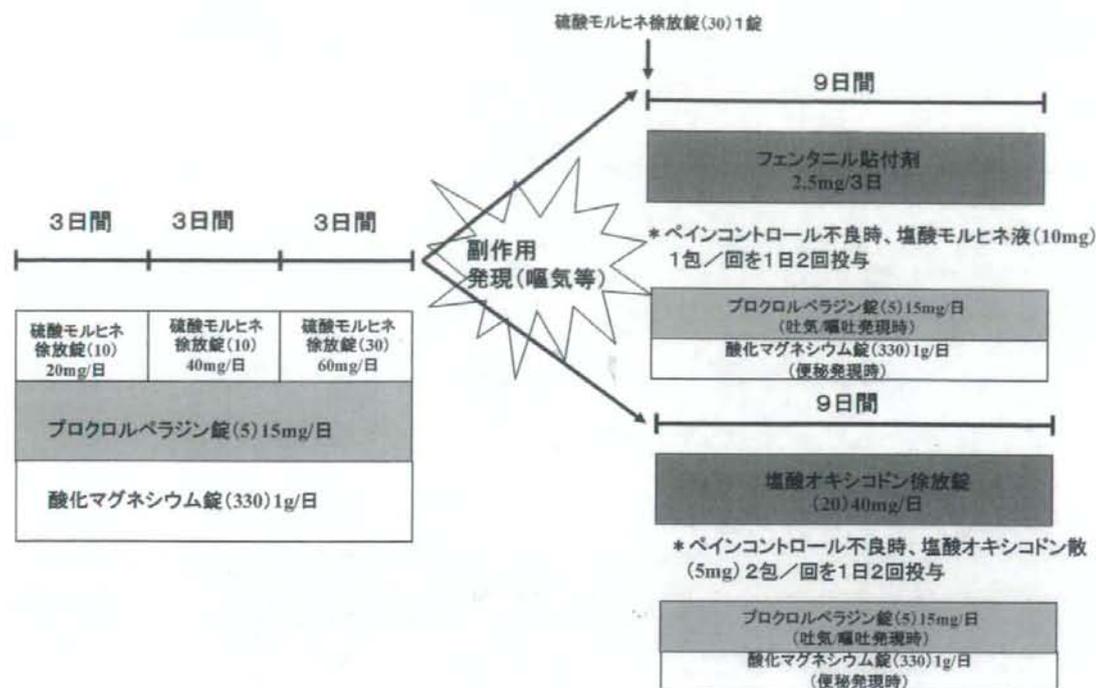


図1 オピオイドローテーションのシミュレーションスケジュール

3. シミュレーションスケジュール

外来患者における強オピオイド製剤導入初期段階のシミュレーションを行った(図1)。患者が硫酸モルヒネ徐放錠を3日おきに増量していき(20mg/日3日間, 40mg/日3日間, 60mg/日3日間, 合計9日間服用), 痛みはコントロールされたものの, 副作用が発現したためフェンタニル貼付剤2.5mgまたは塩酸オキシコドン徐放錠20mg(40mg/日)へローテーションを行い, 9日間経過した際のそれぞれの製剤の費用最小化分析を行った。なお, フェンタニル貼付剤へローテーションする際には添付文書に従い貼付開始と同時に硫酸モルヒネ徐放錠の1回量を投与するとした。ローテーション後, ペインコントロール不良時には, フェンタニル貼付剤を使用した場合に, 塩酸モルヒネ液10mg/包を1回1包, 1日2回服用することとし, 塩酸オキシコドン徐放錠を使用した場合, 塩酸オキシコドン散5mg/包を1回2包, 1日2回服用するとした。

また, 硫酸モルヒネ徐放錠服用時には嘔気・嘔吐の予防にプロクロルペラジン錠5mg(15mg/日)を, 便秘の予防には酸化マグネシウム錠330mg(1g/日)を服用するとした。なお, ローテーション後はこれらの製剤は副作用が発現した際のみに服用することとした。なお, 本スケジュールは, 日常臨床で行われているタイトレーション(患者の痛みに合わせて, 30~50%ずつ増量), ローテーション(副作用回避を目的として他の製剤へ変更する), レスキュー(ベースのオピオイドの1/6~1/8量), 副作用対策(プロクロルペラジンおよび酸化マグネシウムはそれぞれオピオイドによる嘔気・嘔吐時および便秘時の第一選択薬)の方法を参考にシミュレーションを行った⁹⁾。

4. 分析の立場と費用

直接費用として疼痛コントロールならびに副作用対策に用いられる薬剤費(平成18年度の保険薬辞典より算出), 間接費用としてペインコントロール不良の場合はその日は労働できないと仮定し, 労働時間の損失費用を算出(労働

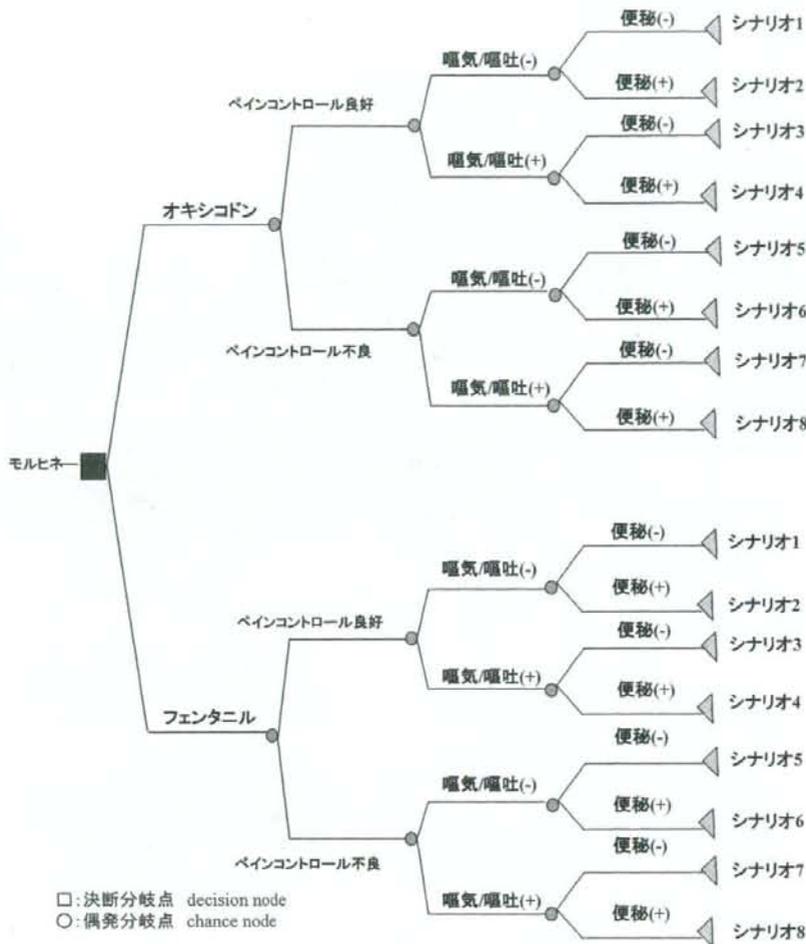


図2 判断樹モデル

者の平均年収を日割りして算出)し、分析に用いた。以前までは、がんの治療を行った後、緩和ケアが導入されるのが一般的であったが(ギアチェンジ)、現在ではがんの治療開始と同時に緩和ケアが導入される、いわゆる“初期からの緩和ケア”の概念(シームレス)が定着されつつある¹⁰⁾。そのため、現在では強オピオイド製剤を服用しながら仕事に携わっている患者も少なくない。以上の理由より、本研究ではペインコントロール不良時の労働時間の損失費用をモデルに組み入れた。なお、労働者の平均年収は平成18年度の労働統計を参考とした。また、本研究の分析は支払い者の立場により行った。

5. 判断樹モデル

各製剤の臨床効果をもとに、図2のような判断樹モデルを作成した。判断樹の分岐は、ローテーションする薬剤として塩酸オキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤

のどちらを用いるかを選択点とし、続いて疼痛改善および副作用の有無による確率点を設定した。なお、各シナリオへの移行確率は添付文書をもとに、それぞれの製剤の臨床試験の結果より算出した。

6. 費用の計算

Microsoft Excel (Version X for Mac, Microsoft Corporation)を用いて、おのおのの製剤の費用を算出した。

7. 感度分析

直接比較を実施していない臨床効果の数値が費用最小化分析の結果に影響すると考えられたため、各製剤の疼痛改善率について感度分析を行った(感度分析とは、方法論上や、データの不確実性に関して、条件を変えて分析をしながら結果がどのように変化するかを検討する方法)。最も保守的な場合として塩酸オキシコドン徐放錠の疼痛改善

率の95%信頼区間の下限値(74.2%)とフェンタニル貼付剤の疼痛改善率の上限値(76.8%)を、最も保守的ではない場合として塩酸オキシコドン徐放錠の疼痛改善率の95%信頼区間の上限値(90.8%)とフェンタニル貼付剤の疼痛改善率の下限値(64.9%)を、それぞれ用いて検討を行った。

結 果

1. 分析に用いた費用の内訳

疼痛緩和および副作用に用いられる薬剤費ならびに患者の労働時間の損失費用を表2に示す。硫酸モルヒネ徐放錠の総費用は9,200.4円/9日であった。また、塩酸オキシコドン徐放錠およびフェンタニル貼付剤の総費用はそれぞれ9,200.4円/9日、9,957.5円/9日であった。レスキューに用いられる塩酸モルヒネ液ならびに塩酸オキシコドン散の費用はそれぞれ235.1円/回、265.2円/回であった。副作用対策に用いられるプロクロルペラジン錠ならびに酸化マグネシウム錠の費用はそれぞれ29.1円/日、19.2円/日であった。患者の労働時間の損失費用は12,519円/日であった。

2. 費用最小化分析結果

表3に判断分析に用いた各シナリオの総費用(患者が判断し得るシチュエーションとなった場合の費用、例え

ば、塩酸オキシコドン徐放錠のシナリオ1の費用は、副作用が発現していないため、硫酸モルヒネ徐放錠とそれに副作用の予防として処方された薬剤の費用ならびに塩酸オキシコドン徐放錠の費用の和となる)ならびに費用最小化分析の結果を示す。患者1人あたり塩酸オキシコドン徐放錠39,409円、フェンタニル貼付剤57,106円(各シナリオの患者1人あたりの期待費用の和)と、フェンタニル貼付剤と比較して塩酸オキシコドン徐放錠の費用が17,697円少なかった。なお、患者1人あたりの期待費用は、患者1人あたりの費用に移行確率を掛けることにより算出された。また、移行確率とは、そのシナリオに移行する確率、例えば、塩酸オキシコドン徐放錠のシナリオ4の移行確率はオキシコドン徐放錠の疼痛改善率(0.825)×嘔気/嘔吐の発現率(0.569)×便秘の発現率(0.384)で算出された。

3. 感度分析結果

図3に示す通り、期待される結果に対して最も保守的な条件では、患者1人あたり塩酸オキシコドン徐放錠が49,110円(塩酸オキシコドン徐放錠のベースラインの疼痛改善率(82.5%)の代わりに95%信頼区間の下限値(74.2%)を用いて算出)、フェンタニル貼付剤47,871円と(フェンタニル貼付剤のベースラインの疼痛改善率(68.9%)の代わりに95%信頼区間の上限値(76.8%)を

表2 分析に用いた費用の内訳

	項 目	単 位	費用(円)
直接費用	硫酸モルヒネ徐放錠(10mg)2錠/日	3日分	1,552.8
	硫酸モルヒネ徐放錠(20mg)2錠/日	3日分	3,105.6
	硫酸モルヒネ徐放錠(30mg)2錠/日	3日分	4,542.0
	硫酸モルヒネ徐放錠(30mg)1錠	1回分	757.1
	フェンタニル貼付剤(2.5mg)/3日	9日分	9,957.5
	塩酸オキシコドン徐放錠(20mg)2錠/日	9日分	9,200.4
	塩酸モルヒネ液(10mg)1包/回	1回分	235.1
	塩酸オキシコドン散(5mg)1包/回	1回分	265.2
	プロクロルペラジン錠(5mg)15mg/日	1日分	29.1
	酸化マグネシウム錠(330mg)1g/日	1日分	19.2
間接費用	ペインコントロール不良時の労働時間の損失	1日分	12,519

表3 シナリオ別費用ならびに費用最小化分析の結果

シナリオ	塩酸オキシコドン徐放錠			フェンタニル貼付剤		
	移行確率(%)	患者1人あたり費用	患者1人あたり期待費用	移行確率(%)	患者1人あたり費用	患者1人あたり期待費用
1	21.9	18,740	4,104	10.2	20,479	2,085
2	13.7	18,913	2,582	11.3	20,651	2,323
3	28.9	19,002	5,495	22.6	20,740	4,677
4	18.0	19,175	3,457	24.9	20,913	5,212
5	4.7	136,185	6,333	4.6	137,381	6,306
6	2.9	136,358	3,954	5.1	137,554	6,988
7	6.1	134,827	8,265	10.2	137,643	14,012
8	3.8	136,620	5,219	11.3	137,816	15,504
期待費用合計(円):			39,409	57,106		

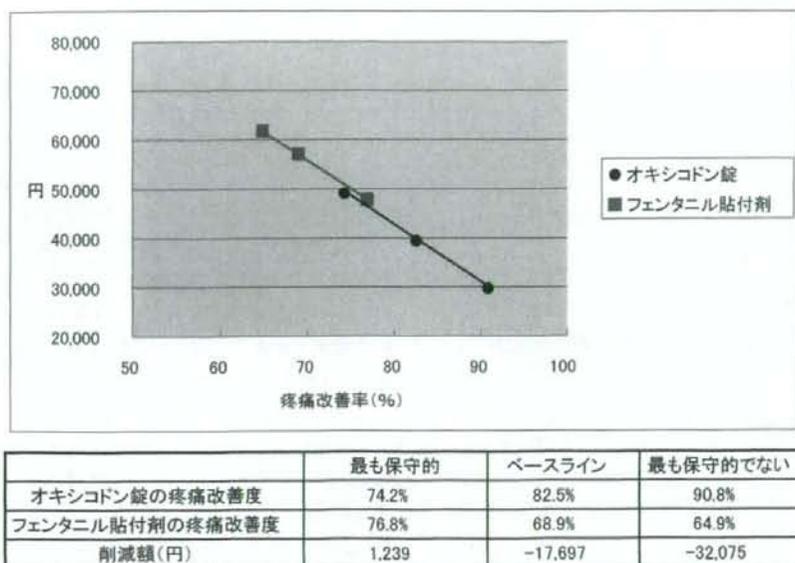


図3 感度分析の結果

用いて算出)とフェンタニル貼付剤の費用がオキシコドン徐放錠と比較して少なくなっており、結果の確実性は確認されなかった。

考 察

近年、国家財政の逼迫に伴い、さまざまな医療費政策が出されている。これに対し、クリニカルパスを導入し医療の効率化を図るとともに在院期間短縮化を進める施設が多くなってきている。また、医療行為に伴う費用を意識し、医療の経済評価を行う施設も出てきている。

医薬品に関しても院内採用品を先発品から後発品へ切り替える施設が多くなってきているが、今後は単に薬価の比較だけでなく、その薬物治療を行うことにより全体の医療費への影響を評価することが重要と考える。

本研究では、日常臨床で行われているモルヒネ徐放錠で嘔気や眠気等の副作用が発現した際のオピオイドローテーションの仮想モデルを構築し、その経済性を評価した。この際、ローテーションの経済性をオキシコドン徐放錠とフェンタニル貼付剤の薬価を単に比較するだけでなく、レスキューの副作用の予防・治療に用いる費用、ペインコントロール時の患者の労働時間の損失費用等も含めて分析を行った。また、添付文書上、塩酸オキシコドン徐放錠およびフェンタニル貼付剤のベースラインの疼痛改善率それぞれ82.5%および68.9%と臨床効果に差があったが、日常臨床においてどちらの製剤も臨床効果に差がないものとして使用されているため、本研究では分析手法として費用最小

化分析を選択した。その結果、オキシコドン徐放錠はフェンタニル貼付剤と比較し費用削減効果に優れた薬剤であると考えられた。Neighborsら¹¹⁾もまた、フェンタニル貼付剤とオキシコドン徐放錠との費用対効果分析を行い、オキシコドン徐放錠のほうが経済的に優れた薬剤であることを報告している。しかしながら、感度分析を行った結果、最も保守的な場合において結果は逆転した。したがって、得られた結論は確実性が高いとはいえず、疼痛改善率に左右される可能性が考えられた。すなわち、フェンタニル貼付剤により良好な疼痛改善効果が得られる症例においては、フェンタニル貼付剤を使用したほうがオキシコドン徐放錠よりも経済的に優れている可能性が考えられた。この結果は、意思決定者(本研究の場合は患者ならびに処方医師)がどちらの製剤を選択するかの貴重な判断材料となると考えられる。しかしながら、Neighborsら¹¹⁾は、感度分析を行ってもオキシコドン徐放錠の優位性は変わらず、結果を逆転させるためにはフェンタニル貼付剤の薬価を25%低下させる必要があると報告している。この結果の差はシミュレーションの期間や分析手法に起因しているものと考えられる。

なお、本研究は支払い者の立場より分析しているため、介護にかかる費用や病院へ通う交通費も含めて分析する必要があると考えられたが、本研究では主たる介護者は家族とし、また患者は病院の徒歩圏内に居住することと仮定したため、これらの要因で特に費用は発生しないとした。

以上、モルヒネ徐放錠よりオピオイドローテーションを

行う場合、オキシコドン徐放錠に切り替えたほうがフェンタニル貼付剤と比較し、より経済的である可能性が考えられた。しかしながら、感度分析結果よりこの結果は確実性が高いとはいいきれず、疼痛改善率に左右される可能性が考えられるため、実際に臨床現場において経済性をふまえた切り替えを行う場合、その製剤の疼痛改善率も予測したうえで薬剤をローテーションすべきであると考えられた。

文 献

- 1) Ise Y, Onda M, Miura Y, et al. Contributions of pharmacists through the promotion of proper drug use. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 1021-1025.
- 2) 伊勢雄也, 萩原 研, 齋藤節生, 他. クリニカルパス適用胃切除患者における Cefazolin (CEZ) と Ampicillin/Sulbactam (SBT/ABPC) の術後感染発症阻止効果ならびに費用対効果の比較. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 815-824.
- 3) Ise Y, Hagiwara K, Onda M, et al. Pharmaceutical cost comparison analysis of antimicrobial use for surgical prophylaxis on gastrectomy patients in a tertiary care hospital. *Chemotherapy* 2005; 51: 384-386.
- 4) 井上忠夫, 石丸博雅, 中村清吾, 他. がん化学療法と薬剤経済学—5-HT₂受容体拮抗剤の薬剤経済学的検討—. *日病薬師会誌* 2004; 40: 1157-1161.
- 5) 成川仁之, 濃沼政美, 亀井美和子, 他. 進行非小細胞肺癌における初回化学療法 Carboplatin and Monthly Paclitaxel 療法と Carboplatin and Weekly Paclitaxel 療法の薬剤経済学的検討. *医薬品情報* 2006; 8: 25-34.
- 6) 高山慎司, 石丸博雅, 井上忠夫, 他. DPC を考慮した癌領域における次世代クリニカルパスの検討. *日クリニカルパス会誌* 2007; 9: 557-561.
- 7) 戸村和希, 向後麻里, 木内祐二, 他. 食道癌患者における化学放射線療法 Cisplatin/Fluorouracil および Nedaplatin/Fluorouracil のマルコフモデルを用いた薬剤経済学的検討. *癌と化療* 2007; 34: 1807-1813.
- 8) 坂巻弘之. やさしく学ぶ薬剤経済学, じほう, 東京, 2003.
- 9) 国立がんセンター中央病院薬剤部. モルヒネによるがん疼痛緩和, エルゼビア・サイエンス・ミクス, 東京, 2001.
- 10) 林 章敏. 痛みの評価法とオピオイド製剤投与開始のタイミング. *実験治療* 2006; 681: 64-68.
- 11) Neighbors DM, Timothy JBA, and Wilson J. Economic evaluation of the fentanyl transdermal system for the treatment of chronic moderate to severe pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2001; 21: 129-143.

Pharmacoeconomic Analysis of Opioid Rotation

—Cost-Minimization Analysis of Rotation from Sustained-Release Morphine Tablets to Transdermal Fentanyl or Sustained-Release Oxycodone Tablets—

Yuya ISE^{*1}, Tetsuya WACO^{*1}, Yoshihiko MIURA^{*1}, Shirou KATAYAMA^{*1}, Tomohiko HARADA^{*2}, and Tomohide AKASE^{*2}

^{*1}Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

^{*2}Department of Pharmacy, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Shimo-Sueyoshi 3-6-1, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0012, Japan

Abstract: The present study was to determine the pharmacoeconomics of switching from sustained-release morphine tablets to transdermal fentanyl or sustained-release oxycodone tablets. Cost-minimization analysis was performed using a simulation model along with decision analysis. The analysis was done from the payer's perspective. The average expense per patient was 39,409 yen for sustained-release oxycodone tablets and 57,106 yen for transdermal fentanyl. Thus, compared to transdermal fentanyl, sustained-release oxycodone tablets were much less expensive. However, the sensitivity analysis strongly suggested that this finding was not robust, since the result depended on the pain improvement rate for each drug. Therefore, it appears that, from the pharmacoeconomic perspective, the choice of opioid depends on the predicted pain improvement rate of the drugs.

Key words: pharmacoeconomics, cost minimization analysis, opioid rotation, transdermal fentanyl, sustained-release oxycodone tablets

新薬展望 2008

第三部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

癌性疼痛治療薬

伊勢 雄也*¹⁾, 青木 優*²⁾, 片山 志郎*³⁾

第三部

本邦の癌性疼痛治療薬は各種モルヒネ製剤に加え、フェンタニル貼布剤、オキシコドン徐放錠が発売され、さらにはそれぞれのオピオイド製剤のレスキューも揃いつつある。そのため、さらに今後、オピオイドローテーションやタイトレーションがスムーズに行える環境が整ってくると考えられる。本稿では2007年に新規発売となったオキシコドン塩酸塩散(オキノーム®散0.5%)に加え、治験中の3剤(フェンタニル口腔内粘膜吸収製剤(TA-8317)、クエン酸フェンタニルテープ(HFT-290)および塩酸トラマドール錠(NS-315))さらには海外で認可されている新しい作用機序を有する非オピオイド系鎮痛薬、ziconotide acetate(酢酸ジコノタイト, Prialt®)ならびにcannabinoid(カンナビノイド製剤, Sativex®)について述べることにする。

■新しい薬剤: オキシコドン塩酸塩散(オキノーム®散0.5%), フェンタニル口腔内粘膜吸収製剤(TA-8317), クエン酸フェンタニルテープ(HFT-290), 塩酸トラマドール錠(NS-315), ziconotide acetate(酢酸ジコノタイト, Prialt®), cannabinoid(カンナビノイド製剤, Sativex®)

1 はじめに

かつては延命の妨げになる、依存症、廃人になるなどの誤解からモルヒネによる終末期疼痛治療は敬遠されることが多かった。しかし、1986年、WHOは癌性疼痛治療に関するレポート“Cancer Pain Relief”(癌の痛みからの解放)を報告し、癌性疼痛治療に関する新しい考え方を提示した。その結果、徐々に本邦で使用可能なオピオイド製剤は増加し始めてきた。(図1)。さらに、2006年6月にかん対策基本法が制定され、癌診療における緩和医療の重要性が明確化された。そのため、今後癌性疼痛治療薬の国内シェアはさらに増すと思われる。本稿では2007年に発売となったオキシコドン速放剤に加え、現在治験中のフェンタニル

ル口腔内粘膜吸収剤、クエン酸フェンタニルテープ、さらには近年海外で発売された新しいタイプの疼痛治療剤について主に述べることにする。

2 最近発売された癌性疼痛治療薬

【オキシコドン塩酸塩散(オキノーム®散)】

1. 開発の経緯

オキシコドン塩酸塩散(オキノーム®散0.5%)は、オキシコドン徐放製剤(オキシコンチン®錠)による癌性疼痛治療の際に用いる強い痛み(突出痛)への臨時追加投与(レスキュー)として用いることを考慮して開発された経口速放製剤である。レスキュー(表1)は、定時投与されているオピオイド系鎮痛薬の不足を補うため、頓用的に用いる臨時追加処方と定義されており、定時投与の徐放

*日本医科大学付属病院 薬剤部 ¹⁾主任(いせ・ゆうや) ²⁾(あおき・ゆう) ³⁾部長(かたやま・しろう)