

neuropathic pain : the role of topical analgesia. J Pain Symptom Manage 3: (3) : 356-164, 2007

参考文献

- 1) Mason L, Moore RA, Derry S, et al : Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 328 (7446) : 991. Epub 2004 Mar 19. Review
- 2) Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MD : Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. J Pain Symptom Manage 25 (6) : 555-558, 2003

(伊藤智子)

C. 効かないレスキューをちゃんと効かせる

16

メカニズムに合わせて
突出痛を見極める

メッセージ

突出痛の診断を明確に行い、メカニズムや時間的特徴、発生予測の可否、誘因の有無を評価することが適切な治療アプローチにつながる。

突出痛治療はまず持続痛をコントロールすることから

突出痛とは「持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する過性の痛みの増悪」のことで、持続痛に対する痛みのパターンの表す言葉であり、がん性疼痛の多くは持続痛と突出痛が混在しているが、治療プロセスとしては、まず持続痛を十分コントロールした後に残存する突出痛に対処するのが一般的である。したがって、治療の必要な突出痛とは、下記の3つの問題にあてはまるものということになる²⁾。

- 1 もともとの痛みがあった
- 2 もともとの痛みはコントロールされている
- 3 過性の痛みの増強がある

突出痛の評価は個々に行う

突出痛は、発生から痛みの程度がピークに達するまで約3分と短い。平均持続時間は15~30分で、90%は1時間以内に終息する。痛みの発生部位は約8割が持続痛と同じ場所である。つまり、「急速に強くなる持続の短い痛みが、もともと痛みがあった場所に発生する」というのが一般的な特徴である。さらに、効果的な治療を行うために予測ができるか、誘因があるか、などを個々に評価し、3つに分類する。

表1 突出現の発症予測、誘因の有無、メカニズムによる分類

	体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
1. 予測できる突出現	歩行・立位などに伴う疼痛(体動時痛)	排尿、排便、嚥下などに伴う疼痛	姿勢の変化による神経圧迫、アロディニアなどに伴う疼痛
2. 予測できない突出現	2-1) 誘因があるもの ミオクロームス、咳などに伴う疼痛	消化管や膀胱の痙縮、仙骨など	咳などによる胸背棘圧上昇による疼痛
随伴痛	2-2) 誘因がないもの 特定の誘因がなく生じる疼痛		
痛	3. 定期鎮痛薬の切れ際の痛み	定期鎮痛薬の血中濃度の低下によって、定期鎮痛薬の投与前に出現する疼痛	

治療を念頭に置いた突出現の分類

突出現の治療を念頭に置いて「予測できる突出現 (predictable breakthrough pain)」 「予測できない突出現 (unpredictable breakthrough pain)」 「定時鎮痛薬の切れ際の痛み (end-of-dose failure)」 の3つに分類する。予測できない突出現は、さらに誘因のある痛み (incident pain) と誘因のない痛み (spontaneous pain) に分類する。

予測できる突出現にはレスキューの予防投与を、予測できない突出現には迅速なレスキューや鎮痛効果発現の早い投与経路の選択を行う。定期鎮痛薬の切れ際の痛みは、定期鎮痛薬の投与タイミングの変更などを考慮する。

もうひとつ

「予測できる突出現」と「誘因のある予測できない突出現」を合わせて随伴痛 (incident pain) と呼ぶが、疼痛の誘因がある場合は、誘因に対する治療や誘因を避ける工夫などによって突出現の頻度を減少させることができる。

80 C. 効かないレスキューをちゃんと効かせる

川流しにわ

進行がんに伴って一旦持続痛が改善していても、病状の進行に伴い、持続痛が再増強していることがある。有効な突出現治療のためには、定期的に痛みのパターンを評価し、持続痛を確実にコントロールすることが重要である。

文献

- 1) Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al : Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. Cancer 94 : 832-839, 2002
- 2) Davies AN, Dickman A, Reid C, et al : The management of cancer-related breakthrough pain : recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain 13 : 331-338, 2009

〔富安志郎〕

17

レスキューを投与量、投与経路から見直す

メッセージ

少量のオピオイドを持続投与する時のレスキュー量は2時間分以上が必要などがある。また、中心静脈カテーテルから高カロリー輸液とともに少量の持続静脈注射する時は、原液のままではレスキューしても輸液しか血管内に入らないことになる。これらの場合にレスキューが無効だからといって、オピオイドが無効とは判断してはならない。

持続投与のレスキュー量

オピオイドの持続皮下注射や持続静脈注射のレスキューの投与量として、多くの教科書では1時間分を早送りすることが推奨されている。しかし、臨床的

81 II. 痛みのマネジメントのコツ

〈秘伝〉臨床が変わる
緩和ケアのちょっとしたコツ

発行 2010年6月24日 第1版第1刷©
編集 森田達也・新城拓也・林 あり子
発行者 工藤良治
発行所 株式会社 青海社
〒113-0031 東京都文京区根津 1-4-4 河内ビル
☎ 03-5832-6171 FAX 03-5832-6172
装 幀 上村浩二
印刷所 三報社印刷 株式会社

本書の内容の無断複写・複製・転載は、著作権・出版権の侵害となること
がありますのでご注意ください。

ISBN 978-4-902249-47-7 C 3047

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつと事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。

Role of dopamine D₂ and D₃ receptors in mediating the U-50,488H discriminative cue: comparison with methamphetamine and cocaine

Kazumi Yoshizawa¹, Minoru Narita¹, Tomohisa Mori¹, Mayumi Miyatake¹, Kana Isotani¹, Shiro Tomiyasu², Yoshi Tsukiyama³ & Tsutomu Suzuki¹

Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Japan¹, Department of Anesthesia, Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital, Japan² and Division of Palliative Medicine, Wakayama Medical University Hospital, Japan³

ABSTRACT

Substitutions of the dopamine D₂ or D₃ receptor agonists for the discriminative stimulus effect induced by U-50,488H, methamphetamine (METH) and cocaine in rats were examined. The D₂ receptor agonist R-propylnorapomorphine [(-)-NPA] failed to substitute for U-50,488H cue, while the D₃ receptor-preferred agonist (+/-)-7-hydroxy-dipropylaminotetralin hydrobromide (7-OH-DPAT) produced dose-related increases in drug-appropriate responding up to 0.03 mg/kg, which fully substituted. At doses greater than 0.03 mg/kg of 7-OH-DPAT, there was a dose-dependent decrease in the percentage of responses on the U-50,488H-appropriate lever. Furthermore (-)-NPA and 7-OH-DPAT at high doses substituted for the discriminative stimulus effect induced by both METH and cocaine, indicating that 7-OH-DPAT at high doses may interact with D₂ receptors. These results suggest that the stimulation of D₂ receptor may be critical for the production of the discriminative stimulus effect induced by METH and cocaine, whereas the stimulation of D₃ receptor may contribute to the production of the U-50,488H cue.

Keywords Cocaine, drug discrimination, dopamine D₃ receptor, methamphetamine, U-50, 488H.

Correspondence to: Minoru Narita and Tsutomu Suzuki, Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan. E-mail: narita@hoshi.ac.jp; suzuki@hoshi.ac.jp

INTRODUCTION

The kappa-opioid receptor is one of three well-described seven transmembrane spanning G-protein coupled opioid receptors. The kappa-opioid receptor is distributed throughout areas of the brain associated with pain perception and arousal including the nucleus accumbens, hypothalamus, periaqueductal grey, raphe magnus and rostral ventral lateral medulla (Mansour *et al.* 1987). Kappa-opioid receptor agonists are potent analgesics (Millan 1990), but they elicit many significant side effects including psychotomimesis (Pfeiffer *et al.* 1986).

Based on several studies, regulation of the mesolimbic dopamine system is thought to be responsible for the drug-induced either rewarding or aversive effects (Spanagel, Herz & Shippenberg 1990). Methamphetamine (METH) and cocaine are highly abusable psychomotor stimulants with a wide range of behavioural actions that appear to be mediated by stimulation of the dopamine

neurotransmitter system (Woolverton & Cervo 1986; Munzar & Goldberg 2000; Narita *et al.* 2003). In contrast, it was reported that the kappa-opioid receptor agonist U-50,488H produced marked aversions for the drug-associated place (Bals-Kubik, Herz & Shippenberg 1989). In addition, we have demonstrated previously that the cue of the discriminative stimulus effects of U-50,488H might be associated with its aversive effects in rats (Mori *et al.* 2004). Furthermore, previous studies demonstrated that kappa-opioid receptor agonists attenuate the dopamine-related behaviours by the inhibition of dopamine release (Funada *et al.* 1993; Narita *et al.* 1993). Similar to kappa-opioid receptor agonists, stimulation of pre-synaptic D₂ and D₃ receptors by dopamine or by lower doses of D₂ and D₃ receptor agonists leads to activation of a negative feedback loop and to attenuation of the further release of dopamine (Devoto *et al.* 1995; Rodenhuis *et al.* 2000). Therefore, the present study was designed to ascertain the role of the

dopamine receptor subtypes in the discriminative stimulus effect induced by U-50,488H, METH and cocaine.

METHODS

The present study was conducted in accordance with the Guiding Principles for the Care and Use of Laboratory Animals, Hoshi University as adopted by the Committee on Animal Research of Hoshi University, which is accredited by the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

SUBJECTS

Twenty-four male Fischer 344 rats (Charles River Japan Inc., Atsugi, Japan.) weighing between 210 and 230 g (80% free-feeding weight) were used in this study. Water was freely available for all of the rats in their individual home cages. The rats were housed at a room temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$ with a 12-hour light /dark cycle (lights on 8 AM–8 PM).

APPARATUS

Experiments were conducted in operant-conditioning chambers (model GT8810; O'Hara Co. Ltd, Tokyo, Japan) equipped with two levers and a food cup mounted midway between the levers. White lamps were installed above each of the levers. White noise was used to mask extraneous sound. Reinforcement was composed of 20-mg food pellets (O'Hara Co. Ltd).

PROCEDURE

Discrimination training was performed according to the method described previously (Mori *et al.* 2004). Briefly, before they were trained to discriminate between drugs and saline, all of the rats were trained to press a lever. Training began under a reinforcement schedule of fixed ratio 1 (FR 1) in which the rat was presented with a food pellet each time it pressed a lever. When reinforcement was provided, the light above the lever was illuminated. The FR requirement for food reinforcement was gradually increased to a value of 10. After the response rates had stabilized under FR 10, the rats were divided into three experimental groups. The first group (eight rats) was trained to discriminate between 3 mg/kg of U-50,488H (i.p., 30 minutes) and saline. The second group (eight rats) was trained to discriminate between 1 mg/kg of METH (i.p., 15 minutes) and saline. The final group (eight rats) was trained to discriminate between 10 mg/kg of cocaine (i.p., 15 minutes) and saline. In the discrimination training, training drugs (D) or saline (S) were administered in a session-to-session sequence of DDSS (double

alternation schedule), and the assignment of left and right levers to drug and saline states was counterbalanced. The rats were required to respond on the stimulus-appropriate lever to obtain reinforcement; there were no programmed consequences for responding on the incorrect lever. Substitution tests were only performed after the discrimination criterion described later had been satisfied for at least five consecutive daily discrimination training sessions (accuracy of at least 83% and fewer than 12 responses to obtain the first reinforcement).

SUBSTITUTION TESTS

Following the successful acquisition of discrimination between training drugs and saline, test sessions were usually conducted once or twice per week with training sessions on intervening days. During the test session, the rats were placed in the operant box until they had made ten responses on either lever or five minutes had elapsed. The pre-treatment times and doses of drugs used were 15 minutes for METH (0.1–1 mg/kg, i.p.), cocaine (1–10 mg/kg, i.p.) and (–)-NPA (0.001–0.03 mg/kg, i.p.); and 30 minutes for U-50,488H (0.3–3 mg/kg, i.p.) and 7-OH-DPAT (0.003–1 mg/kg, i.p.). If the rats did not make 10 responses during each test session, the response was judged to have been disrupted.

DRUGS

The drugs used in the present study were *trans*-3,4-dichloro-N-methyl-N-(2-1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl cyclohexyl benzenacetamide methanesulfonate (U-50,488H; Research Biochemicals International, Natick, MA, USA), methamphetamine hydrochloride (METH; Dainippon-Sumitomo Pharmaceutical Co, Osaka, Japan), cocaine hydrochloride (Takeda Pharmaceutical Industries, Osaka, Japan), R(–)-propylorapomorphine hydrochloride [(–)-NPA; Research Biochemicals International], (+/–)-7-hydroxy-dipropylaminotetralin hydrobromide (7-OH-DPAT; Research Biochemicals International) and were dissolved in saline. All drugs were administered in a volume of 1.0 ml/kg.

DATA ANALYSIS

During the training sessions, accuracy was defined as the number of correct responses as a percentage of the total responses before the first food pellet. During the test sessions, performance was expressed as the percentage of the total responses (on both levers) made on the drug-appropriate lever. Drugs were considered to have substituted for the discriminative stimulus effect of training drugs if more than 80% of the responses were on the drug-appropriate lever. Response rate was calculated as the total number of responses before the completion of

10 responses on the either lever divided by the time (minutes) taken to complete 10 responses.

RESULTS

The rats required approximately 29, 23 and 28 sessions to acquire the U-50,488H-saline, METH-saline and cocaine-saline discrimination, respectively (data not shown). Once the rats attained the criterion, drug-saline discrimination stabilized and was maintained with a high degree of accuracy. U-50,488H (0.3–3 mg/kg), METH (0.1–1 mg/kg) and cocaine (1–10 mg/kg) dose-dependently substituted for the training dose without a reduction in the response rate (Fig. 1).

The results of a substitution test for the dopamine D₂ receptor agonist (-)-NPA are shown in Fig. 2a. (-)-NPA displayed no substitution for a U-50,488H cue. (-)-NPA produced a maximum mean U-50,488H-lever selection

of only 40% at 0.03 mg/kg. This dose of (-)-NPA, however, markedly reduced rates of responding and completely stopped responding in four of the eight subjects. In contrast, (-)-NPA fully substituted for either METH (100% of METH-appropriate responding) or cocaine cue (100% of cocaine-appropriate responding) in a dose-dependent manner.

The results of the substitution tests for the dopamine D₃ receptor-preferred agonist 7-OH-DPAT are shown in Fig. 2b. In contrast to the D₂ receptor agonist, 7-OH-DPAT at low doses completely substituted for U-50,488H cue (98% of U-50,488H-appropriate responding). At doses greater than 0.03 mg/kg, there was a dose-dependent decrease in the percentage of responses on the U-50,488H-appropriate lever. Furthermore, 7-OH-DPAT at high doses dose-dependently substituted for both METH (100% of METH-appropriate responding) and cocaine cue (82% of cocaine-appropriate responding).

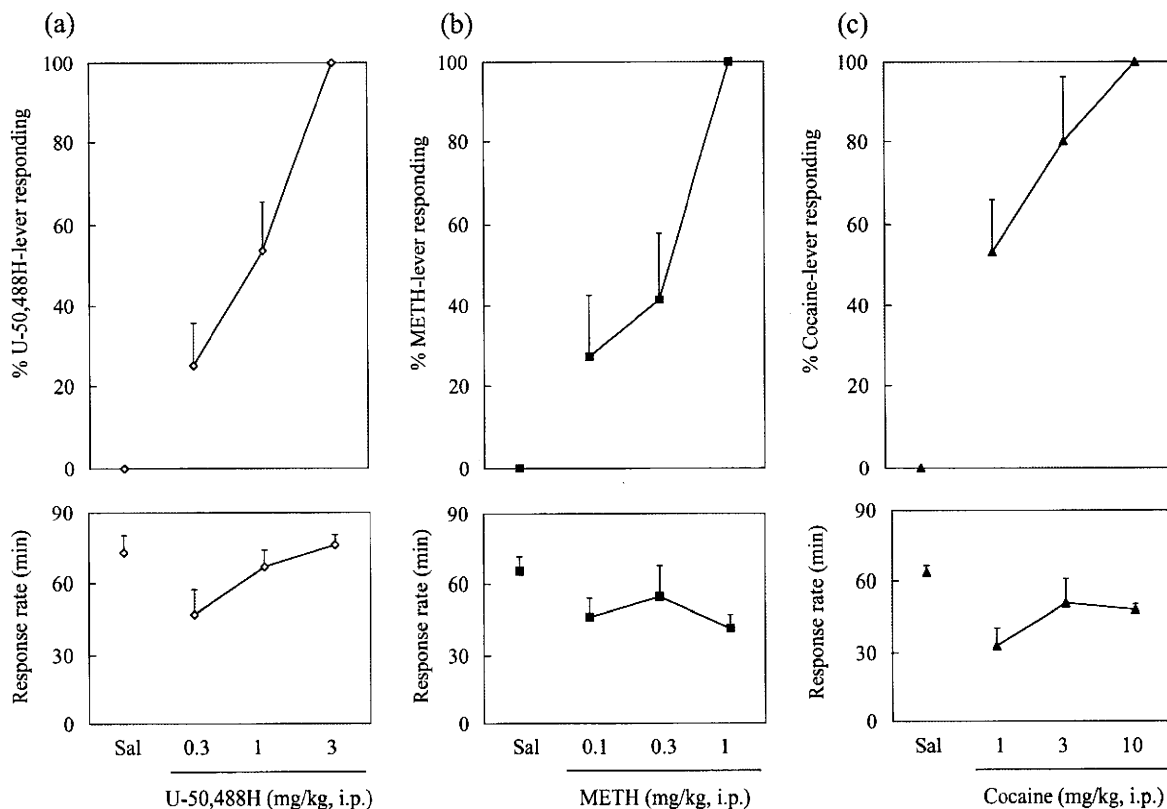


Figure 1 (a) Dose-response curve for % U-50,488H-lever responding (upper panel) and response rates (bottom panel) in the rats trained to discriminate between 3 mg/kg U-50,488H and saline. Response rate was calculated as the total number of responses before the completion of 10 responses on either lever divided by the time (minutes) taken to complete 10 responses. Each point represents the mean percentage of U-50,488H- or saline-appropriate responding with SEM of eight animals. (b) Dose-response curve for % METH-lever responding (upper panel) and response rates (bottom panel) in the rats trained to discriminate between 1 mg/kg methamphetamine and saline. Response rate was calculated as the total number of responses before the completion of 10 responses on the either lever divided by the time (minutes) taken to complete 10 responses. Each point represents the mean percentage of methamphetamine- or saline-appropriate responding with SEM of eight animals. (c) Dose-response curve for % cocaine-lever responding (upper panel) and response rates (bottom panel) in the rats trained to discriminate between 10 mg/kg cocaine and saline. Response rate was calculated as the total number of responses before the completion of 10 responses on the either lever divided by the time (minutes) taken to complete 10 responses. Each point represents the mean percentage of cocaine- or saline-appropriate responding with SEM of eight animals

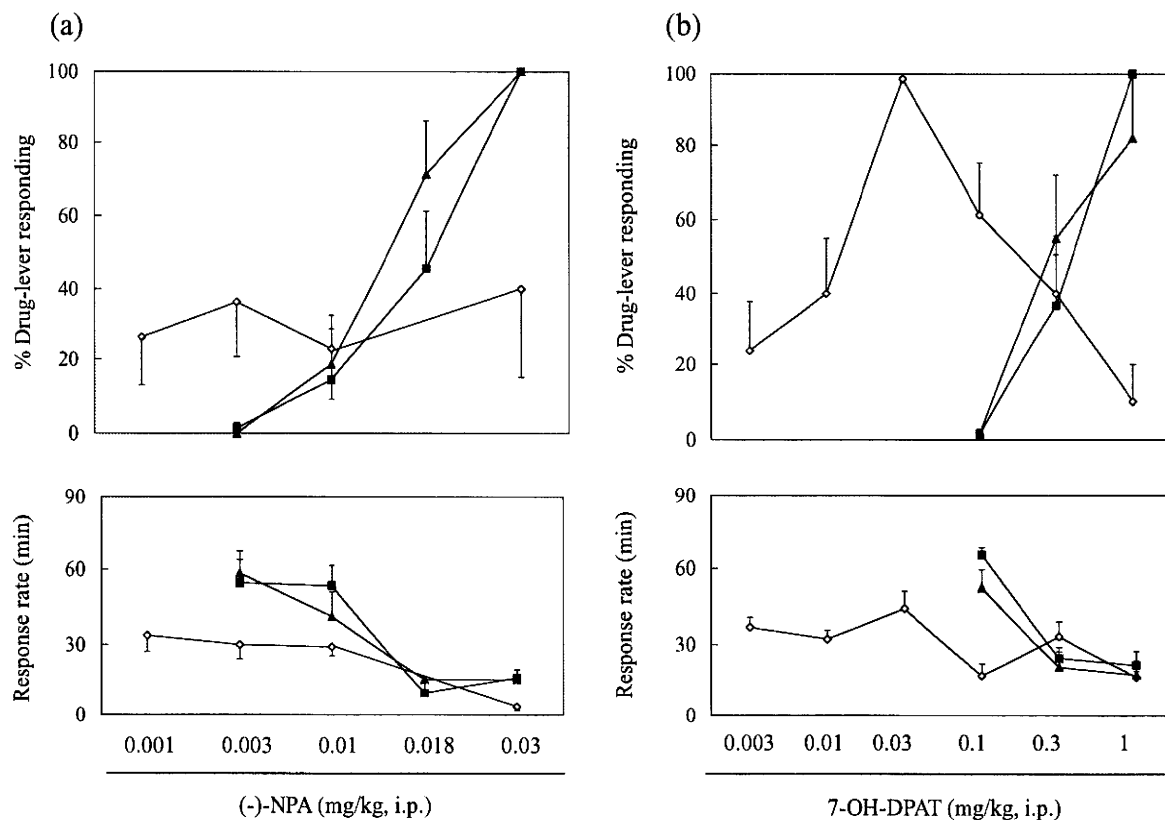


Figure 2 Substitution of (-)-NPA (a) and 7-OH-DPAT (b) to the discriminative stimulus effects of U-50,488H, METH or cocaine (top panel) and with response rates (bottom panel) in rats that had been trained to discriminate between 3 mg/kg U and 50,488H (diamond), 1 mg/kg METH (squares) or cocaine (triangle) and saline. Response rate was calculated as the total number of responses before the completion of 10 responses on the either lever divided by the time (minutes) taken to complete 10 responses. Each point represents the mean percentage of drug-appropriate responses with SEM of four to eight animals

The results of the tests of substitution for METH or cocaine for U-50,488H are shown in Fig. 3. Both METH and cocaine failed to substitute for the U-50,488H cue. METH produced a maximum mean U-50,488H-lever selection of only 28% at 1 mg/kg that caused about a 69% reduction in the response rate compared with the control training session. Likewise, cocaine produced a maximum mean U-50,488H-lever selection of only 21% at 10 mg/kg that caused about a 77% reduction in the response rate compared with the control training session.

DISCUSSION

Drug discrimination has been used both to classify drugs in terms of their subjective effects and to identify *in vivo* pharmacological properties and mechanisms of drug action. Furthermore, drug discrimination procedures have been shown to be useful for distinguishing drug effects mediated by kappa-opioid receptors from those mediated by other receptors and for characterizing and quantifying such drug-receptor interactions (Teal & Holtzman 1980; White & Holtzman 1983).

After discrimination acquisition, the rats maintained drugs-saline discrimination with a high degree of accuracy. Under these conditions, (-)-NPA, a selective agonist at D_2 receptors (Gao *et al.* 1990), failed to substitute for the U-50,488H cue. In contrast, (-)-NPA fully substituted for both METH and cocaine in the present study. These data suggest that the D_2 receptor plays a crucial role in the expression of the discriminative stimulus effects induced by psychomotor stimulants, such as METH and cocaine. This notion is supported by the finding that the D_2 receptor plays a primary role in the d-amphetamine discriminative cue (Nielsen, Randrup & Andersen 1989; Furmidge, Exner & Clark 1991).

The D_2 -like subtypes are composed of D_2 , D_3 and D_4 receptors, which are coupled to the inhibitory subsets of G-proteins and are major targets of the antipsychotics. Among these receptors, the dopamine D_3 receptor cloned by Sokoloff and colleagues has been extensively characterized (Sokoloff *et al.* 1990). The dopamine D_3 receptor shows a distinct distribution in limbic areas of the brain, including the nucleus accumbens and olfactory tubercle (Sokoloff *et al.* 1990). 7-OH-DPAT has been identified as a

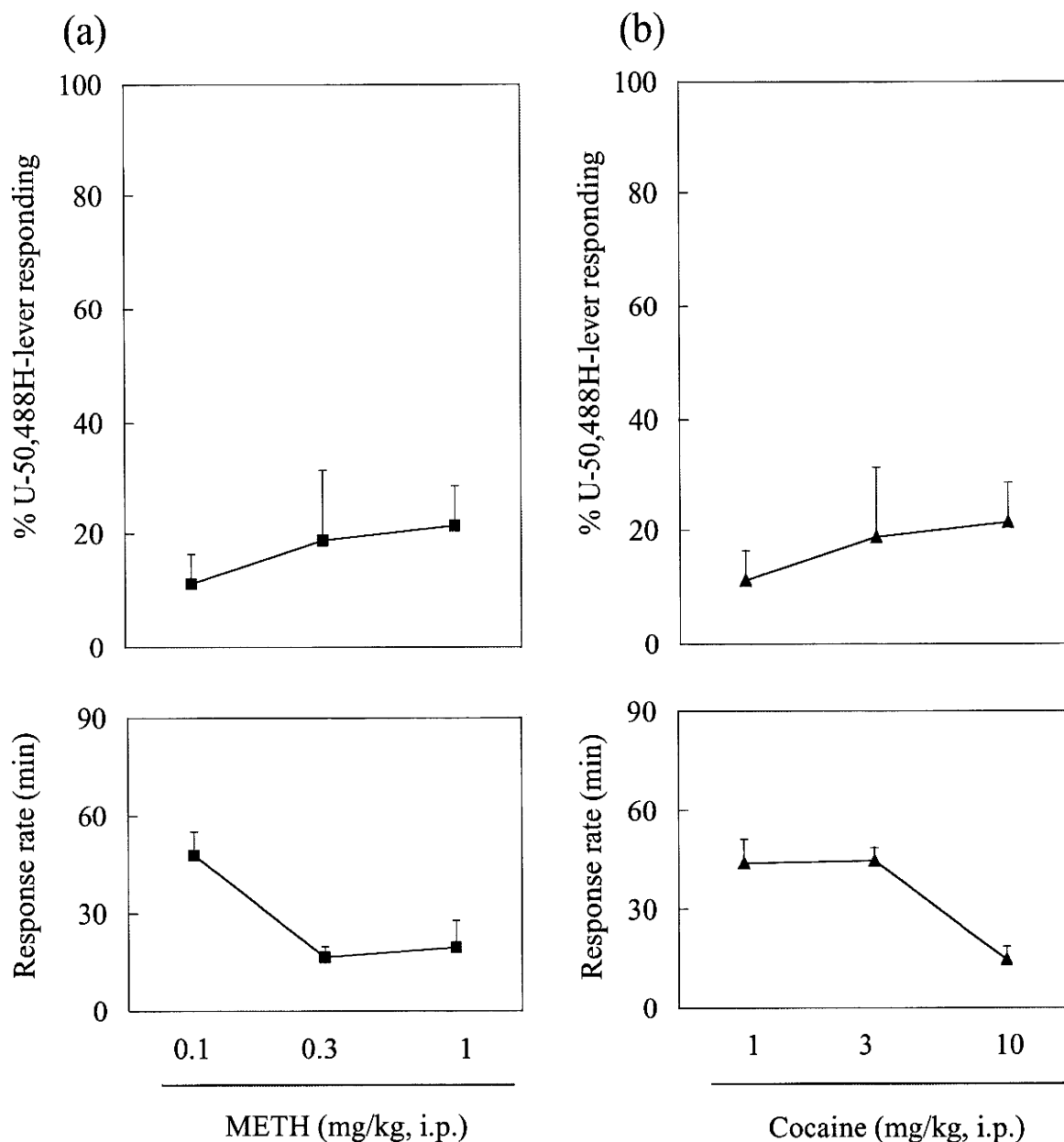


Figure 3 Lack of substitution for METH (a) and cocaine (b) to the discriminative stimulus effects of U-50,488H (top panel) and with response rates (bottom panel) in rats that had been trained to discriminate between 3 mg/kg U and 50,488H and saline. Response rate was calculated as the total number of responses before the completion of 10 responses on the either lever divided by the time (minutes) taken to complete 10 responses. Each point represents the mean percentage of drug-appropriate responses with SEM of eight animals

preferential D₃ agonist (Lévesque *et al.* 1992), providing a tool for clarifying the possible functional role of this receptor subtype. Several pharmacological studies with the dopamine D₃ receptor-preferring agonist 7-OH-DPAT suggest that actions mediated by D₃ receptors may attenuate stimulation of behaviour, such as hyperlocomotion in rodents (Suzuki *et al.* 1995). In the present study, we found for the first time that 7-OH-DPAT at low doses substituted for the U-50,488H cue, while higher doses of 7-OH-DPAT produced a gradual decline in the U-50,488H-lever responding. By contrast, 7-OH-DPAT at

high doses dose-dependently substituted for both METH and cocaine cue. The reinforcing effects of 7-OH-DPAT vary depending on the dose administered. High doses produce effects similar to the psychomotor stimulants METH and cocaine, whereas low doses produce the opposite effects (Khroyan, Baker & Neisewander 1995; Chaperon & Thiébot 1996). In previous studies with rats trained to discriminate amphetamine from vehicle, no substitution for 7-OH-DPAT was found when the training dose of amphetamine was relatively low (0.3 mg/kg; Varty & Higgins 1997), but full substitution was found

when the training dose of amphetamine was high and comparable with the training dose of METH used in the previous experiments (1.0 mg/kg; Munzar & Goldberg 2000). Thus, it appears that 7-OH-DPAT can mimic the discriminative-stimulus effects of either amphetamine or METH only if the training dose is sufficiently high. Furthermore, dopamine D₃ receptor-preferring antagonist PNU-99194A failed to block the stimulus substitution produced by 7-OH-DPAT in rats trained to discriminate D-amphetamine (Baker *et al.* 1998). In addition, 7-OH-DPAT at any doses is considered to decrease the levels of dopamine release in the nucleus accumbens (Devoto *et al.* 1995). Low doses of 7-OH-DPAT also produce conditioned place aversion (Khroyan *et al.* 1995). Similar to D₃ receptor stimulation, activation of kappa-opioid receptor decreases the dopamine release and exhibits conditioned place aversion (Bals-Kubik, Herz & Shippenberg 1989). It is therefore likely that low doses of 7-OH-DPAT substituted for the U-50,488H cue via actions at D₃ receptors through the decreased release of dopamine at the pre-synapse, whereas higher doses of 7-OH-DPAT acting through D₂ receptors limit those D₃-mediated effects. Opposing effects of D₃- and D₂-mediated actions have been reported previously (Collins *et al.* 2005).

In conclusion, the stimulation of D₂ receptor may be critical for the production of the discriminative stimulus effect induced by METH and cocaine, whereas the stimulation of D₃ receptor may contribute to the production of the U-50,488H cue via the inhibition of dopamine release.

Acknowledgements

This work was supported in part by Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology Target-oriented Brain Science Research Program from the Ministry of Science and Technology of Japan to T. Suzuki.

Authors Contribution

KY and MN designed the experiments and wrote the manuscript. KY was responsible for most of the experimental work. MM and KI conducted some of *in vivo* studies. TM, ST and YT provided scientific and technical advice. TS supervised the overall projects. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

References

- Baker LE, Svensson KA, Garner KJ, Goodwin AK (1998) The dopamine D₃ receptor antagonist PNU-99194A fails to block (+)-7-OH-DPAT substitution for d-amphetamine or cocaine. *Eur J Pharmacol* 358:101–109.
- Bals-Kubik R, Herz A, Shippenberg TS (1989) Evidence that the aversive effects of opioid antagonists and kappa-agonists are centrally mediated. *Psychopharmacology* 98:203–206.
- Chaperon F, Thiébot M-H (1996) Effects of dopaminergic D₃-receptor-preferring ligands on the acquisition of place conditioning in rats. *Behav Pharmacol* 7:105–109.
- Collins GT, Witkin JM, Newman AH, Svensson KA, Grundt P, Cao J, Woods JH (2005) Dopamine agonist-induced yawning in rats: a dopamine D₃ receptor-mediated behavior. *J Pharmacol Exp Ther* 314:310–319.
- Devoto P, Collu M, Muntoni AL, Pistis M, Serra G, Gessa GL, Diana M (1995) Biochemical and electrophysiological effects of 7-OH-DPAT on the mesolimbic dopaminergic system. *Synapse* 20:153–155.
- Funada M, Suzuki T, Narita M, Misawa M, Nagase H (1993) Blockade of morphine reward through the activation of kappa-opioid receptors in mice. *Neuropharmacology* 32:1315–1323.
- Furmidge LJ, Exner M, Clark D (1991) Role of dopamine D₁ and D₂ receptors in mediating the d-amphetamine discriminative cue. *Eur J Pharmacol* 202:191–199.
- Gao YG, Ram VJ, Campbell A, Kula NS, Baldessarini RJ, Neumeier JL (1990) Synthesis and structural requirements of N-substituted norapomorphines for affinity and activity at dopamine D-1, D-2, and agonist receptor sites in rat brain. *J Med Chem* 33:39–44.
- Khroyan TV, Baker DA, Neisewander JL (1995) Dose-dependent effects of the D₃-preferring agonist 7-OH-DPAT on motor behaviors and place conditioning. *Psychopharmacology* 122:351–357.
- Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P (1992) Identification, characterization, and localization of the dopamine D₃ receptor in rat brain using 7-[3H]hydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:8155–8159.
- Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ (1987) Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *J Neurosci* 7:2445–2464.
- Millan MJ (1990) Kappa-opioid receptors and analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 11:70–76.
- Mori T, Nomura M, Yoshizawa K, Nagase H, Narita M, Suzuki T (2004) Differential properties between TRK-820 and U-50,488H,488H on the discriminative stimulus effects in rats. *Life Sci* 75:2473–2482.
- Munzar P, Goldberg SR (2000) Dopaminergic involvement in the discriminative-stimulus effects of methamphetamine in rats. *Psychopharmacology* 148:209–216.
- Narita M, Aoki K, Takagi M, Yajima Y, Suzuki T (2003) Implication of brain-derived neurotrophic factor in the release of dopamine and dopamine-related behaviors induced by methamphetamine. *Neuroscience* 119:767–775.
- Narita M, Takahashi Y, Takamori K, Funada M, Suzuki T, Misawa M, Nagase H (1993) Effects of kappa-agonist on the antinociception and locomotor enhancing action induced by morphine in mice. *Jpn J Pharmacol* 62:15–24.
- Nielsen EB, Randrup K, Andersen PH (1989) Amphetamine discrimination: effects of dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 160:253–262.
- Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM (1986) Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science* 233:774–776.
- Rodenhuis N, Dijkstra D, de Boer P, Vermeulen ES, Timmerman W, Wikstrom HV (2000) Dopamine D₂ activity of R(-)-apomorphine and selected analogs: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 387:39–45.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterization of a novel

- dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347:146–151.
- Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS (1990) The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an *in vivo* microdialysis study. *J Neurochem* 55:1734–1740.
- Suzuki T, Maeda J, Funada M, Misawa M (1995) The D3-receptor agonist (+/-)-7-hydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin (7-OH-DPAT) attenuates morphine-induced hyperlocomotion in mice. *Neurosci Lett* 187:45–48.
- Teal JJ, Holtzman SG (1980) Discriminative stimulus effects of prototype opiate receptor agonists in monkeys. *Eur J Pharmacol* 68:1–10.
- Varty GB, Higgins GA (1997) Investigations into the nature of a 7-OH-DPAT discriminative cue: comparison with d-amphetamine. *Eur J Pharmacol* 339:101–107.
- White JM, Holtzman SG (1983) Further characterization of the three-choice morphine, cyclazocine and saline discrimination paradigm: opioids with agonist and antagonist properties. *J Pharmacol Exp Ther* 224:95–99.
- Woolverton WL, Cervo L (1986) Effects of central dopamine depletion on the d-amphetamine discriminative stimulus in rats. *Psychopharmacology* 88:196–200.

V. その他の鎮痛法

3) 持続皮下・静注法

富安志郎

長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム

ペインクリニック

Vol.31 (2010.4) 別冊春号別刷

真興交易株式会社出版部

V. その他の鎮痛法

3) 持続皮下・静注法

富安志郎

長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム

要 旨

がん疼痛患者においては、急速に痛みが増強し、著しく日常生活を障害するためにすみやかな除痛が必要な場合や、治療や病態の悪化のために内服が困難となる場合に、鎮痛薬の持続皮下注・静注が選択される。モルヒネやフェンタニル、オキシコドン（複方製剤）といった強オピオイドや、ブプレノルフィンなどの弱オピオイド、ケタミンやリドカインといった鎮痛補助薬が使用される。近年、携帯型精密輸液ポンプの開発が進み、安全で簡便な持続皮下・静注法を行うことが可能となり、在宅を含めた拡がり期待されている。

(ペインクリニック 31 : S145-S155, 2010)

キーワード：オピオイド、持続皮下注、持続静注、携帯型精密輸液ポンプ

はじめに

がん疼痛のある患者においては、治療介入や病状の進行に伴ってその経過中に非経口的な鎮痛薬投与が必要となることがある。フェンタニル貼付剤が使用可能となって以来、持続痛を貼付剤でコントロールし、疼痛が増強した際のレスキューにはモルヒネ坐薬を使用することで持続皮下・静注法を行う頻度は減少したかもしれない。しかし、手術や化学療法前後、病状の急速な進行、終末期など、痛みの強さ、全身状態がめまぐるしく変化する状況においては必ずしも安全で満足のいく除痛が得られるとは限らない。機器の使用および携帯というストレスが患者・家族、医療者に生じるが、持続皮下・静注法による鎮痛はレスキュー対応を含めていまだに有用な方法である。バルーン式のインフューザーに加えて、近年増加してきた patient-controlled analgesia (PCA) 機能付きの電動式精

密輸液ポンプは、正確で安全、簡便で患者負担が少ない¹⁾ことから、今後は在宅への拡がりも含めて使用頻度が増加することが予想される。

本稿においては、持続皮下・静注法が必要となる病態や投与手技、鎮痛薬の特徴に合わせた投与の考え方などについて解説する。

1. がん疼痛治療と鎮痛薬の持続皮下・静注法

がん疼痛治療中に内服鎮痛薬を持続皮下・静注法に切り替える必要が出てくる要因には、痛みに関するものと内服困難に伴うものがある(表1)。

1) 痛みに関するもの

① すみやかな除痛が必要

オピオイドナীবな患者が、非常に強い痛みのために日常生活動作(ADL)が著しく障害されている場合がある。すみやかな除痛を目

Continuous subcutaneous and intravenous infusion techniques

Shiro Tomiyasu

Department of Anesthesia and Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital

表1 一般病院における鎮痛薬の持続皮下注・静注選択の理由 (n = 51)

	皮下注 (n = 12)	静注 (n = 39)
痛みに関するもの		
すみやかな除痛が必要	4	7
発症が急速な突出痛への対処	1	1
高用量のオピオイドが必要	0	5
内服困難に伴うもの		
治療に伴う一過性の変更	3	4
病態 (通過障害, 呼吸困難など)	1	13
精神症状 (特にせん妄)	0	4
終末期	3	5

的として注射剤によるタイトレーションを行い、除痛が安定した時点で等力価の内服薬あるいは貼付剤に切り替える。

② 高用量のオピオイドが必要

経口投与では患者の負担が大きいような高用量のオピオイドが必要な場合に考慮される。同一種類のオピオイドを使用し、投与経路変更による除痛の改善を期待する場合と、種類の違うオピオイドを使用し、有効性が高いと考えられる場合にローテーションを行う目安とする場合がある。高用量のオピオイドで除痛が不良の場合は、オピオイドによる痛覚過敏や耐性形成も考慮する必要がある。

③ 発症が急速な突出痛への対処

頭頸部がんの再発、頭蓋底への転移などにおいて、発症予測が困難で急速に増強する突出痛がみられ、通常の内服オピオイド速放製剤によるレスキューでは対処困難な場合があり、著しく患者の生活の質 (QOL) を低下させる。このような場合には注射剤によるレスキューを考慮することも必要である。

2) 内服困難に伴うもの

④ 治療

シスプラチンなどの化学療法後1週間近く、内服が困難となる嘔気・嘔吐が出現する場合がある。また、オピオイド内服患者が全身麻酔下に手術を受ける場合、術前術後に絶飲食を余儀

なくされる。このような場合は、一時的に経口オピオイドなどを注射剤に変更する必要がある。

⑤ 病態

注射剤への切り替え理由として最も頻度の高いものである。がんの進行に伴う消化管通過障害、呼吸困難や激しい咳嗽、中枢神経障害、電解質・代謝異常などのために内服が困難になった場合に考慮される。消化管通過障害の場合は、レスキューを含めて消化管蠕動に影響の少ないフェンタニルが、呼吸困難が原因の場合は、モルヒネやオキシコドンが選択される場合が多い。

⑥ 精神症状

せん妄のために内服が不安定な場合や、オピオイド内服がせん妄の直接因子になっている場合に考慮される。しかし、激しいせん妄などで注射ルート維持が困難な場合や点滴ラインがストレスを助長する可能性もあるため、適応は慎重に判断する。

⑦ 終末期

ターミナル中期～後期に痛みが増強する場合や、内服が不安定になる場合に考慮される。病態や代謝状態が短期間に変動する可能性があると考えられる場合は、血中濃度の調節性のよい注射剤への変更の方が、フェンタニル貼付剤に切り替えるより望ましい場合がある。

表2 静注が皮下注に優先される状態

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. すでに静脈ルート（特にCVポート）が確保されている。 2. 全身性の浮腫がある。 3. 皮下投与に伴って皮膚の炎症、びらん、無菌性膿瘍が発生する。 4. 凝固異常がある。 5. 末梢循環が不良である。 |
|---|

2. 皮下投与 v.s. 静脈内投与

ヨーロッパ緩和医療学会（EAPC）は、持続的な非経口的投与が必要となった場合、第一選択の投与経路として皮下投与を推奨している²⁾。これは、鎮痛薬投与のためだけに24時間持続の点滴ルートを確保する必要がなく、手技が容易であることなどが理由である。

静脈内投与が皮下投与に優先される理由を表2に示す。中心静脈ポート（CVポート）など、すでに点滴ラインが確保されている場合に、その側管から投与を行うのが一般的である。従来、点滴投与は24時間持続で行われていたが、患者のQOLを考慮して一定時間に1日量の輸液を行って、それ以外は点滴ラインをはずすケースが増えている。栄養・水分補給以外の理由で24時間持続の薬液投与が必要ない場合は、皮下注による鎮痛が選択されるケースが増えてくるものと思われる。その他、全身性浮腫、皮膚炎や出血傾向など、皮膚の状態が悪く、皮下注が行えない場合に静脈内投与が選択される。

表1に記載された数字は、長崎市立市民病院で2005年4月から2009年3月までの4年間に緩和ケアチーム紹介となった症例のうち、経過中のいずれかの時期に持続皮下・静注法を行った患者数である。全紹介数183名のうち51名（27.9%）の経過中のいずれかの時期に持続皮下・静注法が行われていた。全症例、携帯型精密輸液ポンプを使用した。皮下注に比較して静注を選択されていた症例が多く、全体の77%を占めていた。これは化学療法中・後の患者の

多くがCVポートを造設されていたことや、病院の「慣れ」の問題があったものと思われる。持続皮下・静注法の選択理由は、病態に伴う内服困難が最も多かった。皮下注が選択された症例でも輸液を行っているものが58.3%あったが、いずれも昼間の一定時間のみに行ってそれ以外はルートをヘパリンロックしていたために皮下注が選択されていたもので、こうしたケースが増加傾向にある。

3. 手技と投与機器

体内に投与するためのアクセス手技と薬液を投与する機器について述べる。

・1) アクセス手技

①皮下注

穿刺針は27Gの翼状針を用いることが多いが、せん妄などのために不意に抜針して針による障害が懸念される場合は、24G程度の細いプラスチック留置針を利用する。図1に示すように、患者が体動する場合に針の違和感が少ない刺入方向を選択する³⁾。胸部の場合は頭側に向けて、腹部の場合、起き上がりが可能な場合は横向き（腹部1）、寝たきりで体位変換を行う程度の患者の場合は頭側に向けて（腹部2）刺入する。刺入部をアルコール消毒した後、皮膚をつまみ上げて筋層に到達しない深さに刺入し、刺入部が見えるようなフィルムドレッシングで被覆する。刺入部を定期的に観察し、発赤や硬結が見られる場合は、吸収が低下する可能性があるため、ただちに別の部位に再刺入する。

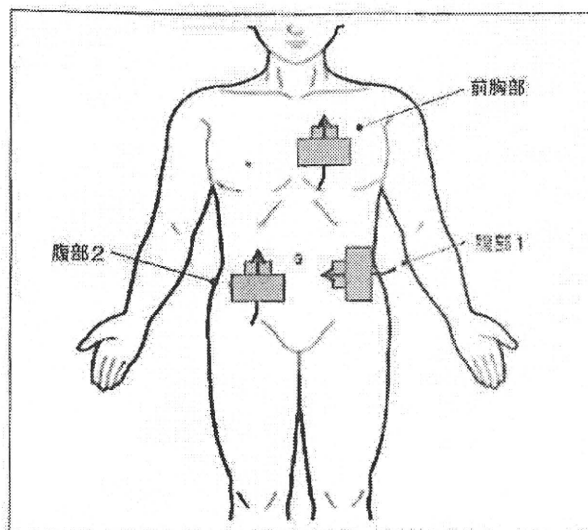


図1 皮下注射の刺入方向

皮膚トラブルがみられない場合も1週間を目安に位置を変える。

② 静注

末梢静脈確保が可能な場合は22～24Gの細いプラスチック留置針を刺入するが、頻回になると次第に確保が困難となる。特に化学療法を施行されている患者での確保が困難であるため、図2のようなCVポートを留置するケースも増えている。埋め込みポートのセプタムと呼ばれるシリコン部分にノンコアリングニードル(翼付ヒューバー針など)を刺入し、そこに点滴ルートを接続する。入浴時など不要な場合は抜針すれば全く普通に入浴なども行える。

2) 投与機器

非電動式の携帯型ディスプレイ注入ポンプと電動式の携帯型精密輸液ポンプがある。持続投与機能に加えて疼痛時にレスキューを投与できる、つまりPCA機能が付いているものを疼痛管理には用いる。

① 携帯型ディスプレイ注入ポンプ

バルーンインフューザーに代表されるよう

に、薬液リザーバー内気圧の圧力差によって薬液が一定の速度で投与される仕組みになっている。また、回路内にPCAリザーバーを組み込むことにより、レスキュー投与が可能である。ポンプの種類も豊富になり、患者のニーズに合わせて持続投与量(0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 5.0 ml/hr)、レスキュー量(0.5, 1.0, 2.0 ml/回)、ロックアウト時間(1度PCA投与を行った後に投与が可能になるまでの時間, 10, 15, 20, 30, 60分)、リザーバー容量(50, 100, 250 ml)を決めることができる。機械式に比べて簡便であり、除痛が安定している内服困難な患者の疼痛管理に有効である。その一方で、除痛が安定しておらず、持続投与量やレスキュー量のタイトレーションが必要な患者においてはタイムリーな変更が困難な場合もある。また、ポンプの種類によって多少の差はあるが、下記のような因子が投与速度に影響を及ぼすため、投与誤差が約10%みられる⁴⁾。

薬液の組成：薬液の組成によって投与速度が変わってくる。例えば5%ブドウ糖を用いて投与速度を規定したポンプで生理食塩水を投与す

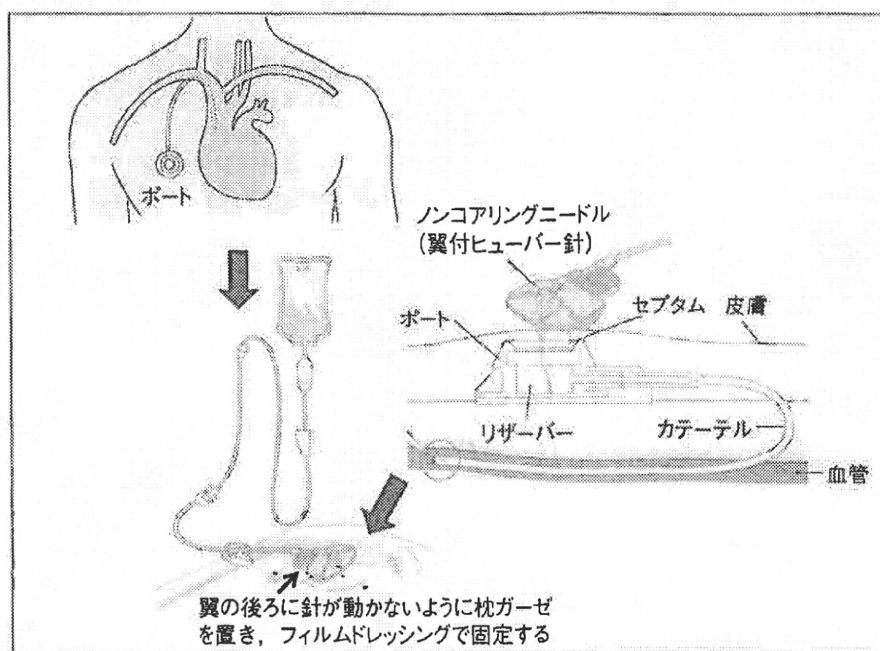


図2 CVポートの構造と各部の名称 (メディコン皮下埋め込み型CVポート管理マニュアルより引用改変)

セプタム：輸液ライン先端のノンコアリングニードルを刺入する部位でシリコン製。ノンコアリングニードル：セプタムに刺入する特殊な穿刺針で、シリコンを削り取りにくい構造になっており、22G針で約2,000回の穿刺が可能。カテーテル：使用しない場合、4週間に1回程度の洗浄で閉塞を予防することが可能。

ると10%程度投与速度が速くなる。

気 温：気温が上昇すると投与速度が早くなり、逆に低下すると遅くなる。

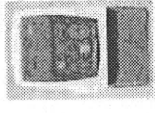
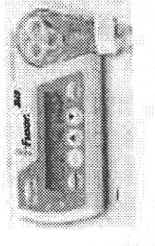
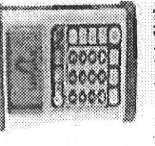
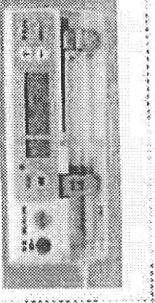
リザーバーの高さ：リザーバーがインフューザー末端より高いところにあると投与速度が早くなり、逆に低いと遅くなる。

② 携帯型精密輸液ポンプ

AC電源および携帯時乾電池や内蔵バッテリーで駆動するので環境の影響を受けないことから、ディスプレイ注入ポンプより投与誤差は少なく、5%前後と精度が高い⁵⁾。疼痛状況に応じて、投与速度、レスキュー1回量、ボラス投与の回数制限(1時間あたり何回まで投与可能か)、ロックアウト時間、予定投与量などを、適宜、変更可能である。投与履歴が本体に記憶されているので、患者がどのような

タイミングでレスキューを投与しているか、痛みを我慢できずにロックアウト時間に関係なくPCAボタンを押していないか、などの確認が可能である。したがって、オピオイド開始時のタイトレーション、疼痛や全身状態が不安定な場合に有効と考えられる。気泡検知や閉塞などの投与異常アラームがあり、患者・家族などが動作を変更できないキーロックなどの安全装置が標準装備されている。さらに、薬液を取り出せないようなセキュリティ機能も備えているので、在宅などの病院外での使用も可能である⁶⁾。設定の複雑さのためにスタッフや患者・家族のストレスが増す場合もあるので、スタッフ向けに定期的な講習会を行うことや、患者・家族に繰り返し説明を行うことが重要である。表3に本邦で使用可能な精密輸液ポンプの特徴を示す。

表3 主な機械式 PCA ポンプの種類と特徴

正式名称	CADD Legacy PCA 6300	I-fusor	ジェムスター PCA ポンプ	TE-361PCA
販売元	スミスメディカル・ジャパン	JMS	ホスピラー・ジャパン	テルモ
本体写真				
投与モード	持続, PCA, 持続+PCA	持続, PCA, 持続+PCA, TPN	持続, PCA, 持続+PCA, TPN	持続, 持続+PCA
サイズ (mm) (W×D×H)	112×95×41	140×43×60	145×97×51	188×74×55
重量	340g (電池含む) 本体 290g ±6%以内	390g (バッテリー含む) ±5%以内	493g (電池除く) 0.1~5ml/で±10% 5~1000ml/で±5%	330g (バッテリー含む) ±3%以内
輸液精度	±6%以内	±5%以内	±5%	±3%以内
電源	AC100V	AC100V	交流電源アダプタ・外部電 池充電式	AC100V
電源 (携帯時)	単3アルカリ電池2本	内蔵リチウムイオン電池	単3アルカリ電池2本	内蔵リチウムイオン電池式電池
携帯時電源作動時間	4ml/hrで 約178時間	5ml/hrで 約100時間	5ml/本満で 約96時間	1.0ml/hrで 24時間以上
リザーバー容量	50・100・250ml・スライダタイプ	100・300ml	5・10ml プレベンションシリンジ	5・10ml プレベンションシリンジ
持続投与量 ml	0.01~50.0 ml	0.01~999 ml	0.25ml/ (0.01刻み設定)	0.05~60.00 ml (10 ml/シリンジ使用時)
PCA 投与量 (ml)	0.005~9.9 ml	0.01~6.0 ml	0.1 1.25 ml/ (0.01刻み設定)	1時間投与量 (0.05~2.0 ml)
ロックアウト時間	5分~24時間	5分~4時間	1分~999分	15・30・45・60・90・120分 閉塞
アラーム	閉塞・気泡・カセット装着異常	閉塞・気泡・カセット装着異常	閉塞・気泡	閉塞
逆流防止機能	○	○	○	×
セキュリティ	3段階のキーロック・セ キュリティシールド	大型のハードシールドで管理	4段階のキーロック・ロッ クボックス	セーフティローロックセット

TPN (total parenteral nutrition: 経静脈栄養) スライダタイプ、バッグスライダタイプ

表4 オピオイドの投与経路と等鎮痛量
(モルヒネ 60 mg/ 日内服との比較)

	経口	皮下注・静注
モルヒネ	60 mg	20~30 mg
フェンタニル	-	0.4~0.6 mg
オキシコドン	40 mg	28~32* mg

4. 持続皮下・静注法に用いる薬物

それぞれの薬物の開始, 維持方法, 経口投与からの切り替え方法について述べる。

1) 強オピオイド

皮下注, 静注に選択される薬物は, 作用持続の短い組織刺激性の弱いものが望ましい。本邦で使用可能な強オピオイドのモルヒネ, フェンタニル, オキシコドン (コタルニンを含有する複方剤, パビナール注[®]) は, いずれも皮下注, 静注で使用可能である。皮下注した場合と静注した場合の薬物動態はほとんど差がないと考えられる⁷⁾ことから, 投与量は同一でよい。PCA機能付きのインフューザーや電動式PCAポンプを接続して内服/注射の切り替え比率にしたがって切り替えを行う (表4)。違う種類の注射剤に切り替えを行う場合は, 交叉耐性が不完全に存在することから, 少ない量から開始して, レスキューを目安に持続投与量のタイトレーションを行うことが望ましい¹⁾。

① モルヒネ

内服困難あるいは激的な痛みのあるオピオイドナীবな患者にモルヒネ持続皮下・静注で鎮痛を開始する場合, 投与量は全身状態に問題がなければ10mg/日, 高齢者や全身状態不良である場合は5mg/日とする。皮下注においてディスプレイポンプを使用する場合は投与量が0.5ml/hrとなるように濃度調整を行う。精密持続注入ポンプを用いる場合は0.5%程度に希釈して0.1~0.2ml/hrから開始し, 必要に

応じて投与量を増やす。1ml/hrを超える場合は濃度を上げる。1日当たりの必要量が1,000mgを超える場合は4%モルヒネ注射剤を使用しても1ml/hr以上の投与が必要となるため, 持続静注を考慮する。レスキューは持続投与1時間量の早送りを15~30分間隔で行えるように設定する。モルヒネ内服で疼痛コントロールを行っていた患者が内服困難になった場合, 内服から注射剤への切り替え換算比率は0.33~0.58) と考えられることから, 疼痛が残存していれば1日内服量の1/2, 疼痛が十分コントロールされている場合や全身状態が不良な場合は1日内服量の1/3を24時間かけて持続投与する。腎機能障害や消化管蠕動障害を併発している場合は, モルヒネ注射剤からオキシコドン, フェンタニル注射剤にローテーションを行う。比較的投与量が多い場合は, 全量の1/2~1/4をまずローテーションし, 効果・副作用を評価しながら全量を切り替える, といった段階的な変更が望ましい。

② フェンタニル

フェンタニル注射剤でタイトレーションを開始する場合の開始量は0.2~0.3mg/日である。レスキュー1回量は1時間量の早送りとするが, 高用量のフェンタニルのボラス投与では急激な呼吸抑制が発生する可能性があるため, 必ずしも1時間量にこだわらずに, 効果のある最少量を1回投与とする。増量は前日投与量の20~50%を目安に行う。除痛が安定すれば貼付剤に切り替えを行う。パッチ貼付の6時間後に皮下・静注量を半減, 12時間後に中止すると, 安全に切り替えが可能との報告がある⁹⁾。皮

下・静注量と経皮投与量はほぼ1:1で切り替える¹⁰⁾が、比較的高用量のフェンタニル注射剤を切り替える場合には、分割して切り替えるのが無難である。フェンタニルを増量しても十分な鎮痛効果が得られない場合には、モルヒネ、オキシコドン注射へのローテーションが有効な場合がある。まず、フェンタニルと等鎮痛量のモルヒネ、オキシコドン内服量を算出し、注射剤への切り替え比率に従って投与量を決定する。例えば、フェンタニル0.6 mg/日はモルヒネ内服の60 mgとほぼ等力価¹¹⁾(フェンタニル:モルヒネ=100:1)と考えられるので、モルヒネ注20~30 mg/日を選択すればよいことになる。さらに、不完全な交叉耐性の存在や、フェンタニルとモルヒネ/オキシコドンの特徴の違いを考慮すれば、少ない量(ここではモルヒネ20 mg/日)で開始し、除痛が不十分な場合に増量する、という方法が安全と考えられる。

③ オキシコドン

非麻薬性のアヘンアルカロイドである塩酸ヒドロコタルニン2 mgを含有するオキシコドン注射剤、パピナル注[®]が本邦では使用可能である。パピナル注[®]で除痛を開始する場合の1日量は4~8 mgである。レスキューは、1時間量の早送りを15~30分間隔で行えるように設定し、レスキュー使用量を目安に持続投与量の増量を行う。オキシコドン内服患者が内服できなくなった場合はパピナル注[®]への切り替えを行うが、内服から注射剤への切り替え比率は0.7と考えられている^{12,13)}ので、この比率に基づいて投与量を決定する。オキシコドン注射剤から他の強オピオイドに切り替える場合は、表4に示す各薬物間の切り替え比率に従って投与量を設定する。高用量の場合は一度にすべてを切り替えずに、段階的な切り替えを行う。内服モルヒネからオキシコドン注に切り替えを行う場合は、一旦、内服オキシコドン1日量に換算し直し、オキシコドンの内服量から注射剤への切り替え換算比率に従って皮下・静注量を

決定する。

2) 強オピオイド以外の鎮痛薬・鎮痛補助薬

④ ブプレノルフィン

テバインから合成された μ オピオイド受容体の部分作動薬である。本邦には注射剤、坐剤があるが、欧米では舌下錠、経皮吸収剤があり、内服困難な患者により簡便に使用可能である。注射剤の鎮痛効果はモルヒネ注射剤の約50倍であるが、1.2~2 mg/日程度、モルヒネ注60~100 mg/日相当で鎮痛の天花板が見られる。持続皮下・静注を行う場合は1.2~2 mg/日より開始、レスキューは1時間量の早送りとする。効果が不十分な場合は1.2~2 mgずつ増量する¹³⁾。2 mg/日前後まで増量しても効果が不十分な場合は、強オピオイドへの変更を行う。 μ オピオイド受容体への親和性はモルヒネなどの強オピオイドより強力であるため、切り替えを行った直後には鎮痛効果が過剰となる可能性がある。この時期にもやみ増量を行うと、過量となる危険性があるので、レスキューを使用しながら、効果と副作用を評価する必要がある。

⑤ ケタミン

ケタミンはNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体に対する拮抗作用を持つ、静脈麻酔薬であるが、麻酔に必要な量より少量で鎮痛効果を示す。難治性の神経障害性疼痛や慢性痛に対して、オピオイドとの併用により鎮痛効果を増強させる¹⁴⁾。そのメカニズムは、脊髄後角における痛覚過敏の形成(中枢性感作)の抑制、またはオピオイドの耐性形成の抑制と考えられている。濃度が1%の静注用製剤と濃度0.5%の筋注用製剤があり、持続皮下注に用いる。50 mg/日程度から開始し、鎮痛効果と不快感、精神症状などの副作用を評価し、200 mg/日程度まで増量する。副作用として、眠気や幻覚、気分不良、眼振などの中枢神経症状がみられる。皮下注を行っている場合、注射剤の刺激によって皮膚の

発赤や硬結がみられる場合があるので、適宜、部位を変える、または予防的に少量のデキサメタゾンを併用する。

⑥ リドカイン

Vaughan-Williams分類のIb群に分類される抗不整脈薬で、非特異的に電位依存性Na⁺チャンネル遮断作用を有する。神経障害に伴って活性化されるNa⁺チャンネルの異所性発火を抑制することで鎮痛効果を発揮すると考えられる。神経障害性疼痛に対しての有効性の系統的レビューはある¹⁵⁾が、がん性の神経障害性疼痛に限定した報告は少なく¹⁶⁾、今後、データの蓄積が必要である。持続皮下注が可能であった10%リドカイン製剤が発売中止となったため、主に1%、2%製剤を用いた持続静注が行われている。500mg/日程度から開始し、重篤な洞性徐脈やQT延長、リドカイン中毒に伴う意識障害、振戦、痙攣などの中枢神経障害に注意しつつ、1,000~1,500mg/日程度まで増量する。肝機能低下患者では、半減期(通常の静注で約2時間)が延長するので注意が必要である。中毒の発生が疑われる場合は血中濃度を測定する。1日の点滴あるいはオピオイドに混合投与することは、配合の面では問題がない。

5. 在宅緩和ケアと持続皮下注・静注

前述の長崎市立市民病院で持続皮下注・静注を行った51名のうち、5名は携帯型精密輸液ポンプによる除痛を継続して在宅に移行し、1名は在宅移行後に持続皮下注が行われていた。30歳台の子宮頸がんの女性は、高用量オピオイドが必要であったことと、病状に伴って時々嘔気・嘔吐が出現することから、本人の希望もあり、モルヒネ持続皮下注を行った。子どもとの時間の共有を優先され、在宅療養を希望された。在宅医、訪問看護の介入と、筆者もリザーバーの交換に立ち会うことで2週間の在宅を行ってホスピスに移行した。50歳台の尿管が

ん術後再発、がん性腹膜炎の男性は高用量のオピオイドが必要であった。がん性腹膜炎に伴う通過障害のためにCVポートを留置し、中心静脈栄養の側管からモルヒネの持続静注を行った。在宅医、訪問看護に加えて筆者も往診に同行させていただいた。趣味の和蘭の栽培を行いながら、看取りまでの約2カ月間、在宅で過ごされた。40歳台の中咽頭がん術後再発の男性は、フェンタニル貼付剤による除痛が不十分なことや、発症の予測ができない突出痛に迅速に対処するために、精密輸液ポンプを用いてフェンタニル貼付剤に加えてモルヒネの持続皮下注を開始し、レスキューもモルヒネのPCAで対処した。家族との時間を大切にするために在宅を希望され、ポンプ使用経験のある在宅担当医の介入を得て在宅に移行し、看取りまでの約3カ月在在宅で過ごされた。同様の理由で40歳台の舌がん術後再発、頭蓋底転移の患者も、精密輸液ポンプ併用下に看取りまでの1カ月間、在宅で過ごされた。20歳台の女性は、鼠径部から発生したがん肉腫が急速に腹腔内に増大し、痛みのために内服も困難であったために、精密輸液ポンプでフェンタニルの持続静注をCVポートより開始した。持続痛はフェンタニル貼付剤でコントロールしたが、突出痛に対しては輸液ポンプのPCAを用いた。在宅の希望が強く、化学療法を含めて在宅医が居宅でポンプ管理を行い、看取りまでの約4カ月間、在宅療養を継続された。50歳台の男性は、肺がん、がん性胸膜炎に伴う咳嗽発作に対して入院中にPCAポンプを用いてモルヒネのタイトレーションを行った。症状安定後に内服に切り替えて在宅移行していたが、次第に呼吸困難が増強し、在宅医とともに居宅でPCAポンプを再度導入した。看取りまでの在宅期間は約3週間であった。

以上のような症例経験から、在宅で注入ポンプを用いた症状緩和が可能となるポイントとして、i) 患者、家族の在宅希望が強く、注入ポ