

処方・症例提示と解説

オピオイドの開始

症例 1 オピオイドの開始例

.....患者プロフィール.....

50歳代女性、手術のできない転移を伴う膵臓癌に対し、ジェムザール®（ゲムシタピン塩酸塩）による化学療法を外来通院で行っているが、次第に強い腹痛や背中への痛みが出現するようになった。がんの進行が原因の痛みと考えられ、非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下、NSAIDs）のロキソニン®（ロキソプロフェンナトリウム）を1日3回内服しているが、痛みの程度を表す Numerical Rating Scale (NRS) (p.54 ※1) は5/10～8/10であり、痛みのために眠れない日々が続いている。胃潰瘍の既往があり、最近胃部不快も自覚している。また高血圧の既往があり、プロプレス®（カンデサルタン シレキセチル）8mg とアムロジン®（アムロジピンベシル酸塩）5mg を朝1回内服している。医療用麻薬の説明を行い、下記処方を行った。

◎処方例 1 7日分

定時 カディアン®カプセル20mg 1回1カプセル 1日1回 朝食後
(モルヒネ硫酸塩徐放性製剤)

レスキュー オプゾ®内服液5mg 1回1包 疼痛時
1時間空けて反復可 1日4回程度
(モルヒネ塩酸塩内用液剤)

モービック®錠10mg 1回1錠 1日1回 朝食後
(メロキシカム製剤)

パリエット®錠10mg 1回1錠 1日1回 夕食後
(ラベプラゾールナトリウム製剤)

ノバミン®錠5mg 1回3錠 1日3回 朝昼夕食後
(プロクロルペラジンマレイン酸塩)

マグミット®錠330mg 1回3錠 1日3回 朝昼夕食後
(酸化マグネシウム製剤)

処方の解説 WHO 方式がん疼痛治療法

WHO 方式がん疼痛治療法は、WHO（世界保健機関）が1986年に発行した「がんの痛みからの解放」²⁾に記載されたがん疼痛治療の考え方である。この中で鎮痛薬の投与は次の5原則に基づいて行うことが推奨されている。

1. 経口投与を原則とする：by mouth

鎮痛薬の投与は消化管通過障害などの内服困難がなけ

れば、簡便で用量調節が容易な経口投与が望ましい。本症例は内服可能であることからすべて内服とした。

2. 時刻を決めて規則正しく：by the clock

がんの痛みの多くは持続的な痛みであるので基本となる鎮痛薬は薬の効果持続時間を考慮して定時投与を原則とする。さらに患者が内服しやすい、飲み忘れないタイミングを考慮し、1日1～2回投与で血中濃度が維持される製剤を選択する。

本症例は朝1回降圧薬内服の習慣があるので、オピオイドはモルヒネ徐放性製剤のうち、24時間持続タイプのカディアン®を選択し、降圧薬と一緒に朝食後内服とした。NSAIDsは胃腸障害の少ないことに加えCOX2選択性の高いことも考慮し、1日1回投与のモービック®に変更した。

3. WHO 三段階除痛ラダーに従って効力の順に： by the ladder

鎮痛薬は p.54, 図1 に示すラダーに従って種類の選択を行う。軽度の痛みには第一段階のNSAIDsやアセトアミノフェンといった非オピオイドを投与する。非オピオイドで除痛困難な場合は非オピオイドと弱オピオイドを併用投与する。痛みが非常に強い場合、または弱オピオイドの効果が不十分な場合には、非オピオイドと強オピオイド(表1)を併用して用いる。この方法により、8割以上の患者の痛みが改善することが報告されている³⁾。

本症例の痛みはNRS 5/10～8/10と中等度以上で不眠を伴うなど日常生活に影響を及ぼしていることから、非オピオイドと強オピオイドの併用を選択することとした。

4. 患者ごとの個別的な量で：for the individual

鎮痛に必要なオピオイドの量は個人差が大きいため一方で鎮痛用量を超えると眠気、非常に多い量では呼吸抑制などの重篤な副作用を発現させる可能性がある。したがって過量投与に伴う副作用を発現させないように少量から開始して効果と副作用を見ながら十分痛みが取れる量まで増やす必要がある (p.54 図2, p.55 タイトレーション)。

モルヒネ徐放性製剤の開始量は本処方のように20～30mg/日である。除痛不十分な場合のことを考えて定時オピオイドの不足を補う役割のレスキュー・ドーズ(以下、レスキュー)を必ず一緒に処方しておく。タイトレーションの際に使用するレスキューには徐放性製剤と同じ種類の医療用麻薬の速放性製剤(症例1では、オプゾ®)を用い、1回量は概ね定時オピオイド1日内服量の1/6を目安に製剤の規格に合わせて処方し、投与間隔は1時間以上あけて反復可とする。

5. そのうえで細かい配慮を：with attention to detail

鎮痛薬の効果と合わせて副作用の評価を行い、十分な対策を行う。オピオイドの副作用として内服初期に注意すべきものは嘔気・嘔吐、便秘、眠気である。嘔気・嘔吐、便秘には予防的に対処する。嘔気・嘔吐はオピオイドに

よる中枢神経系におけるドパミン受容体刺激が原因の場合が多いので、予防的に中枢神経系のドパミン受容体拮抗作用のあるメジャートランキライザーのノバミン®を内服させる。体動時に嘔気が増強する場合は抗ヒスタミン剤が有効な場合がある。オピオイドの嘔気・嘔吐は10日前後で耐性ができることが多い。ノバミン®の長期投与でアカシジア[◆]などの錐体外路症状が見られるので、嘔気がなければ1週間程度を目安に休薬する。

オピオイド内服開始時、増量時に眠気を訴える場合がある。数日で改善する事が多いので、不快な眠気でなければそのまま経過観察する。腎機能低下のある患者へのモルヒ

ネ投与や高齢者へのオピオイド投与によって呼吸数低下(8回/分以下)を伴う傾眠が出現する場合がある。このような場合は定時投与を中止、あるいは傾眠が出現する前のオピオイド投与量まで減量し、専門家に助言を求める。

便秘は耐性が生じることはないので、排便状況を定期的に評価して、浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤を併用する。

◆ アカシジア
 静坐不能で落ち着きなく、立ったり座ったりを繰り返す。眉間を軽く刺激すると目を強く閉じるマイアソン徴候が特徴的である。

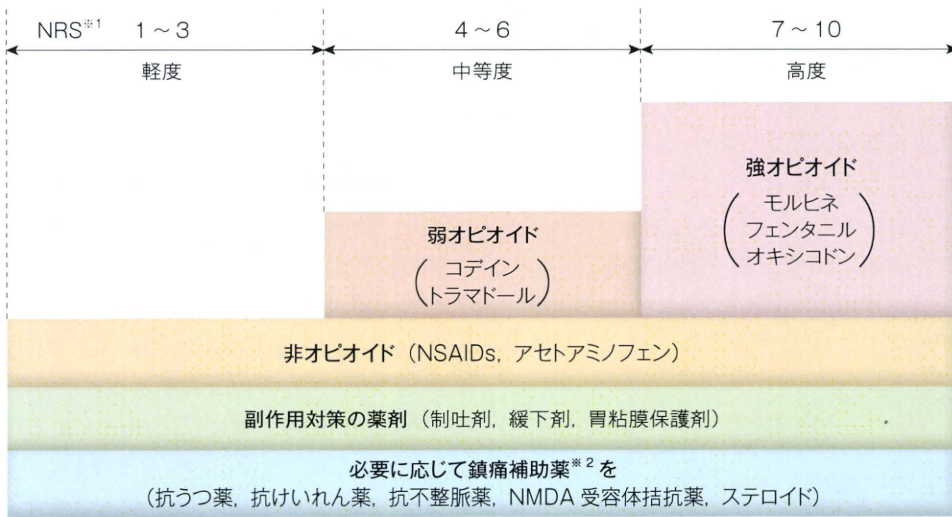


図1 WHO3段階除痛ラダー

- ※ 1: NRS (numerical rating scale) : 痛みの強さを、「0: 痛みがない」から「10: 最悪の痛み」までの11段階に区切り、現在感じている痛みを患者自身が評価する方法。
- ※ 2: 鎮痛補助薬: 主たる薬理作用には鎮痛作用がないが、鎮痛薬との併用により鎮痛効果を高める、あるいは鎮痛効果を示す薬剤のこと。神経障害性疼痛などで用いる。

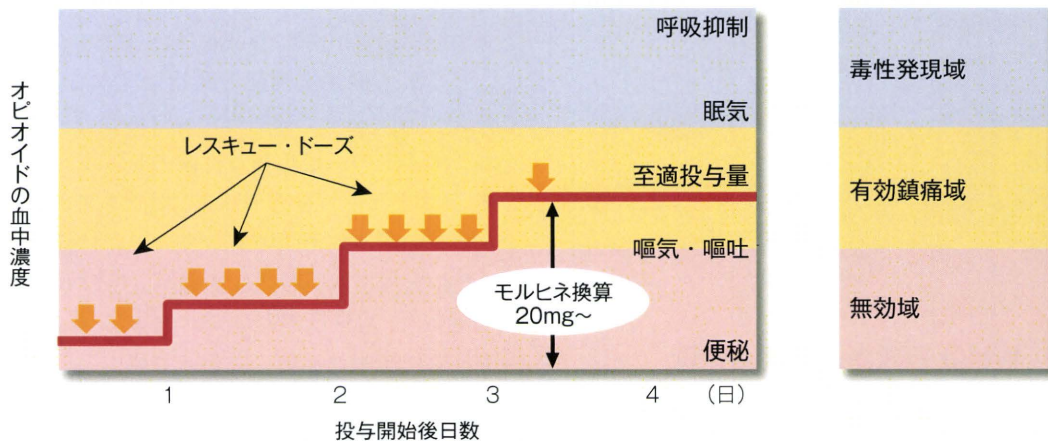


図2 オピオイドの血中濃度と身体症状

鎮痛に必要なオピオイドの血中濃度より少ない量で嘔気・嘔吐、便秘など消化器症状、高い濃度で眠気や呼吸抑制などの中枢神経症状がみられる。オピオイドの鎮痛至適血中濃度は個々でばらつきが大いなので、少量から開始してレスキュー・ドーズ使用量などを目安に増量していくタイトレーション法が安全で簡便である。

オピオイド増量の考え方には下記の2つがある。

本稿では、1について解説する。

1. オピオイド徐放性製剤内服量 = 前日の徐放性製剤内服量 + レスキュー・ドーズ使用量
2. オピオイド徐放性製剤内服量 = 前日の徐放性製剤内服量 × (1.2~1.5)

オピオイドのタイトレーション

持続的な痛みが十分緩和され、明らかな副作用がない最適用量に定時オピオイドを調節することをタイトレーション^①と呼ぶ。増量する場合の目安はレスキュー使用量である。前日の定時オピオイド使用量にレスキュー使用量を上乗せした総量を翌日の定時オピオイドの総量とすることで定時オピオイド量を増量していく。

例えば、症例1の患者がカディアン[®]20mgに加えてレスキューのオプソ[®]5mgを1日4回内服していた場合は定時オピオイドカディアン[®]20mg+レスキュー総量20mgで、翌日の定時オピオイド内服量はカディアン[®]40mgとなる。定時オピオイドの増量に合わせてレスキュー1回量も表1 (p.52)に従って増量する。持続痛が消失した後も約7割の患者に1日1~4回程度の痛みの増強(突出痛)が見られることがあるため、レスキューは常に準備しておく必要がある。

① **タイトレーション**
タイトレーションとは化学では滴定を意味するが、徐痛効果と副作用を観察しながらオピオイドを増減して鎮痛に必要な用量を最適化すること。

症例2 オキシコンチン[®]のタイトレーション例

……………患者プロフィール……………

70歳代女性、膀胱癌腸骨リンパ節転移。膀胱癌に対する化学・放射線治療のための入院中に腸骨リンパ節転移に伴う右尻径部、大腿部痛が出現した。クレアチニクリアランス (Ccr) 27mL/minと腎機能低下を認めため、NSAIDsではなくアセトアミノフェン、オピオイドはオキシコドンを選択し、除痛を開始した (p.57 参照)。

表2 定時オピオイド1日量とレスキュー・ドーズ1回量の関係

定時オピオイド				レスキュー・ドーズ (mg/回)		
モルヒネ (mg/日)	オキシコンチン [®] (mg/日)	デュロテップ [®] MT パッチ (mg)	フェントス [®] テープ (mg)	モルヒネ		オキノーム [®]
				経口	坐薬	
	10					2.5
20	15			5	5	5
30	20	2.1	1	5	5	5
40	30			5	5	5
60	40	4.2	2	10	5~10	5
90	60	6.3		15	10	10
120	80	8.4	4	20	10	15
180	120	12.6	6	30	20	20
240	160	16.8	8	40	20~30	25

◎処方例 2-1 3日分

定時 オキシコンチン[®]錠5mg 1回1錠 1日2回 8時,20時
(オキシコドン塩酸塩徐放錠)

レスキュー オキノーム[®]散2.5mg 1回1包 疼痛時
1時間あけて反復可 1日4回まで
(オキシコドン塩酸塩散)

カロナール[®]原末 2,800mg 1回700mg 1日4回

(アセトアミノフェン錠) 朝昼夕食後, 寝る前

ノバミン[®]5mg錠 1回3錠 1日3回 朝昼夕食後

マグミット[®]330mg 1回2錠 1日3回 朝昼夕食後

パリエット[®]錠10mg 1回1錠 1日1回 夕食後

経過: 処方当初オキノーム[®]は我慢して1日1回しか内服しなかったが、持続痛が残存しており、3日後にオキシコンチン[®]を20mg/日に、オキノーム[®]は1回5mgに増量した。特に食後に嘔気・嘔吐が見られたため、ノバミン[®]は1日3回食前に内服させ、次第にコントロール可能となった。マグミット[®]内服のみで排便が見られず、大腸刺激性下剤を併用した。医療用麻薬で中毒にならないこと、痛みが非常に強くなる前にレスキューを内服することなど指導したところ、レスキューも適切に使用できるようになった。オキノーム[®]使用量を目安にオキシコンチン[®]を1~3日おきに1日40→60→80→100→120mgと増量したところ満足な除痛が得られるようになった。除痛が安定した時点

での処方は下記であった。

◎処方例 2-2 7日分

定 時	オキシコンチン [®] 錠40mg	1回1錠	1日2回	8時, 20時
	オキシコンチン [®] 錠20mg	1回1錠	1日2回	8時, 20時
レ スキ ュー	オキノーム [®] 散10mg	1回2包	疼痛時 1時間空けて反復可 1日4回程度	
	カロナール [®] 原末	2,800mg	1回700mg	1日4回 朝昼夕食後, 寝る前
	マグミット [®] 錠330mg	1回2錠	1日3回	朝昼夕食後
	パリエット [®] 錠10mg	1回1錠	1日1回	夕食後
	ラクソベロン [®] 内服液0.75%	1回15滴	(ピコスルファートナトリウム水和物) 3日間排便がない時	

オキシコンチン[®]は朝食、夕食の間隔がほぼ12時間であれば、朝、夕食後でも可とした。嘔気はなく、ノバミン[®]は休薬した。3日間排便がない時は大腸刺激性下剤を使用することとした。

オピオイドローテーション

オピオイドローテーションとは、オピオイドの副作用のために現在のオピオイドの投与継続が困難な場合や、増量によってもそれに見合うだけの鎮痛効果が得られない場合に、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することをいう⁷⁾。表2 (p.55) の定時オピオイド3剤の横並びに位置する量が等鎮痛用量と考えられるので、この量を目安に薬剤の変更を行う。モルヒネ、オキシコドンからフェンタニルにローテーションする場合は等鎮痛用量のままで良いが、フェンタニルからモルヒネ

やオキシコドンにローテーションする場合は20～50%減量して切り替えることが推奨されている⁸⁾。

切り替えるタイミングは、薬剤の効果持続時間を目安に薬剤の血中濃度が維持され、過量と思われる眠気などの副作用が増強しないタイミングで切り替える(表3)。モルヒネ、オキシコドンに切り替える場合はレスキューに用いる速放性製剤も定時オピオイドと同じものに切り替える。フェンタニルに切り替える場合は、従来使用していたレスキューをそのまま使用し、副作用や患者の印象を評価したうえで変更を検討する。

症例2の便秘がコントロールできないためにオキシコンチン[®]をフェントス[®]テープに切り替えることになった。

図3のように朝のオキシコンチン[®]内服と同時にテープを貼付し、以降のオキシコンチン[®]は休薬する。疼痛時のレスキューにはオキノーム[®]を引き続き用いる。除痛が安定した後のテープの交換時間はあまり厳密にすることはなく、1～2時間のずれは許容範囲である。

◎処方例 2-3 7日分

定 時	フェントス [®] テープ6mg	1回1枚	1日1回	朝
	(フェンタニルクエン酸塩 経皮吸収型製剤)			
レ スキ ュー	オキノーム [®] 散10mg	1回2包	疼痛時 1時間空けて反復可 1日4回程度	
	カロナール [®] 原末	2,800mg	1回700mg	1日4回 朝昼夕食後, 寝る前
	マグミット [®] 錠330mg	1回2錠	1日3回	朝昼夕食後
	パリエット [®] 錠10mg	1回1錠	1日1回	夕食後
	ラクソベロン [®] 内服液0.75%	1回15滴	3日間排便がない時	

表3 オピオイドローテーションのタイミング

変更後	変更前	内服徐放性製剤		フェンタニル貼付剤
		12時間持続型	24時間持続型	
内服徐放製剤	12時間持続型	—	内服24時間後	剥がして24時間後を目安 ^{※5)}
	24時間持続型	内服12時間後	—	
フェンタニル貼付剤		内服と同時 ^{※4)}	内服12時間後 ^{※4)}	—

※4: フェンタニル貼付剤の鎮痛効果は貼付12時間後頃より認められるので、12時間持続型の徐放性製剤の場合は最後の内服と同時に貼付すると鎮痛効果に切れ目が生じない。24時間持続型の場合は内服12時間後に貼付する。

※5: フェンタニル貼付剤剥離後、フェンタニルの消失半減期は平均約17時間であるが、個人によってばらつきが多いため、レスキュー・ドーズを併用しつつ、24時間後を目安に内服を開始するのが安全と考えられる。

治療・服薬指導の解説

がん疼痛に用いる鎮痛薬とその特徴

1) 非オピオイド

がん疼痛治療においてNSAIDsは長期投与になることから、COX2 選択性の高いエトドラク（ハイペン[®]、オステラック[®]）、メロキシカム（モービック[®]）などを第1選択として常用量を定時投与する。がん患者は全身状態不良の場合も多く、胃粘膜保護薬は併用した方が無難である。近年発売されたセレコキシブ（セレコックス[®]）は更にCOX2 選択性が高く、安全な長期投与が期待できる。

アセトアミノフェン（カロナール[®]、コカール[®]など）の鎮痛メカニズムは明らかになっていないが、NSAIDsと違ってCOX 阻害作用はないので胃腸障害や腎障害はおこさない。WHO 方式がん疼痛治療ガイドラインで推奨される鎮痛に必要とされる1回量は成人で650～1,000mgで、作用持続時間から1日4回投与が必要である³⁾。

2) 弱オピオイド

内服できるものにコデインとトラマドールがある。リン酸コデイン100倍散は麻薬処方箋が不要である。コデインは内服後肝臓で代謝を受け、約10%が脱メチル化されてモルヒネとなることで、モルヒネの約1/6の鎮痛効果を発揮する。鎮痛に必要な最低1回量は20mgと考えられており、作用持続時間が4時間前後であることから

◆ セレコックスの効能・効果

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎

1日4～6回投与を行う。300～600mg/日程度で有効限界があるので除痛不十分なら強オピオイドに移行する。

トラマドール（トラマール[®]）はこれまで注射剤のみであったが、がん疼痛に適応のある内服薬が発売された。 μ 受容体に対する作用に加えてモノアミンの再取り込み阻害作用があり、神経障害性疼痛に対する作用も期待されている。モルヒネ：トラマドールとの内服換算比は1：5（モルヒネ内服10mgとトラマール50mgが同じ鎮痛効果を示す）である。25～50mg/日より開始し、漸増するが、400mg程度で効果がなければ強オピオイドへの切り替えを考慮する。麻薬処方箋が不要であることから今後在宅医療の場を中心に普及する可能性がある。

3) 強オピオイド

モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルはいずれもオピオイド受容体（ μ 、 δ 、 κ ）のうち μ 受容体のアゴニストである。モルヒネは剤形が豊富で、がん疼痛の使用経験が最も多く、オピオイドの基本薬である。腎機能が悪い患者では代謝産物の蓄積による眠気の増強などが見られるので使用を控える⁴⁾。



カロナールの疼痛に関する用法・用量

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mg、1日900～1,500mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。上記は、日本における2010年11月現在の効能・効果である。現在、カロナールは用量増量の適応を申請中である。

【申請内容】

1回投与量：300～1,000mg。
投与回数：投与間隔は4～6時間以上とする。
1日総量：4,000mgを限度とする。

なお、上記の内容はアセトアミノフェン製剤のうち5社のみ（昭和薬品化工、長生堂製薬、マイラン製薬、大洋薬品工業、三和化学研究所）の製品が対象となる。



写真 ゴーストピル

提供：国立がん研究センター中央病院 的場 元弘先生

図3 オキシコンチン[®]からフェントス[®]テープへのオピオイドローテーション

オキシコドンは2003年に徐放性製剤（オキシコンチン[®]）、2007年に速放性製剤（オキノーム[®]）が発売された。腎機能低下の影響は受けにくい。日本においてのみ徐放性製剤に5mgと低用量の剤形が発売され、中等度の痛みからの使用が推奨されている。オキシコンチン[®]内服後、しばしば便中に葉の抜け殻（ゴーストピル（p.57写真））が検出されるが、オキシコドンは残留していない。オキシコドン20mgがモルヒネ30mgと等鎮痛用量である⁵⁾。

フェンタニルは脂溶性が高い特徴を生かした徐放性の経皮吸収剤が使用できる。2002年にリザーバー型[◆]で72時間ごとに貼りかえるデュロテップ[®]パッチが発売され、2008年にマトリックス型[◆]（デュロテップ[®]MTパッチ）に剤形変更となった。更に本年24時間ごとに貼り替える世界で最初の貼付剤（フェントス[®]テープ）が発売された。便秘などの消化器症状がモルヒネ、オキシコドンより少なく⁶⁾、貼付剤なので消化器がんや内服困難な患者に適しているが、経皮吸収には個人差があり効果は内服より予想困難なのでオピオイド開始薬としては適さない。モルヒネあるいはオキシコドン、注射薬からの切り替えで使用する。ちなみにフェンタニル放出速度0.3mg/日とモルヒネ30mg/日、オキシコドン20mg/日が等鎮痛用量である。

◆ リザーバー型、マトリックス型
リザーバー型（デュロテップ[®]パッチ）は、薬物貯蔵層中に主成分を含むゲルを封入した製剤。マトリックス型（デュロテップ[®]MTパッチ、フェントス[®]テープ）は主成分を粘着層に溶解させた薄い半透明フィルム状の製剤であり、誤って製剤を切断した場合でも薬液が流出する心配がない。

オピオイドの説明のポイント

処方医からお薬についてどのように聞いたか確認する。はっきり聞いていない場合は処方医に確認する。可能であれば家族にも一緒に聞いていただく。

- 1) 医療用麻薬であることを伝える。よく「強い痛み止め」と説明されることがあるが、患者は効果もあるが副作用も強い薬だと考え、増量などを希望せずに痛みを我慢してしまうことがある。
- 2) 精神依存になることはない。いわゆる中毒になることはないことを伝える。
- 3) 病気が進んだから飲むのではない。痛みの強さに合わせて飲む薬であることを伝える。
- 4) 必要な量に個人差があるので、開始量の定時鎮痛薬を飲んで効果がなければ定時鎮痛薬を増やす必要があること、痛みがあれば頓服の薬を我慢せずに飲んでよいことを伝える。

- 5) 飲み始めの副作用として吐き気、便秘があるので予防薬と一緒に飲む必要があることを伝える。
- 6) 自宅で管理する場合、子どもの手の届かないところに保管することやよく効くからといって他の人にあげたりしないように伝える。

おわりに

以上、がん疼痛の基本処方をお示しし、疼痛治療の考え方を述べた。患者は医療従事者の思惑通りには薬を飲んでくれない場合が多い。そこには理解不足だけではなく、薬に対する特別な思いや誤解が潜在している場合もある。患者・家族がどのようなことを不安に感じているのかを聞き、その気持ちに共感を示し、正しい対処法と一緒に考える姿勢が重要である。さらに患者の日常生活パターンに合わせて服薬のアドヒアランスが向上する投与タイミングや剤形の選択を医師・患者とともに考えることも適切な痛みの治療につながる。

がん対策推進基本計画にも示されているように、今後がん患者の在宅療養が推進されていく。患者のQOL維持に痛みの治療は非常に重要であり、地域において訪問服薬指導をはじめとして調剤薬局が緩和医療に果たす役割は大きい。

地域において薬剤師、医師、看護師などの医療スタッフと介護、福祉スタッフが連携して、より良い在宅緩和ケアが推進されることを願っている。

参考文献

1. Mercadante, S. & Arcuri, E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev.* 1998; 24: 425-432.
2. 世界保健機関編（武田文和訳）. がんの痛みからの解放. 東京, 金原出版, 1996.
3. 的場元弘, 吉本鉄介, 余宮きのみ, 他. WHO方式がん疼痛治療ガイドライン推奨量によるアセトアミノフェン: 日本における有効性と安全性の多施設処方調査. *ペインクリニック* 2007; 28: 1131-1139.
4. 平山武司, 矢後和夫: 2. モルヒネの体内動態. *医薬ジャーナル* 2001; 37: 75.
5. Davis MP et al. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 84.
6. Jeal W and Benfield P. Transdermal fentanyl, a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997; 53: 109.
7. 日本緩和医療学会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版. 東京, 金原出版株式会社, 2010.
8. Fine PG, Portenoy RK. Establishing "Best Practices" for opioid rotation: conclusion of expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 418-425.

がん性疼痛治療を目的とした複方オキシコドン注射液の 有効性と安全性

—多施設での処方調査—

吉本 鉄介^{*1} 久田 純生^{*1} 余宮きのみ^{*2} 富安 志郎^{*3} 長谷川 徹^{*1}
村上 敏史^{*4} 的場 元弘^{*4}

(*Jpn J Cancer Chemother* 37(5):871-878, May, 2010)

Efficacy and Safety of Compound Oxycodone Injection for Cancer Pain Relief—a Multicenter Survey of Prescriptions: Tetsusuke Yoshimoto^{*1}, Atsuo Hisada^{*1}, Kinomi Yomiya^{*2}, Shiro Tomiyasu^{*3}, Toru Hasegawa^{*1}, Satoshi Murakami^{*4} and Motohiro Matoba^{*4} (^{*1}*Palliative Care Team, Social Insurance Chukyo Hospital,* ^{*2}*Dept. of Palliative Medicine, Saitama Cancer Center,* ^{*3}*Dept. of Anesthesiology, Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital,* ^{*4}*Dept. of Palliative Medicine, National Cancer Center*)

Summary

Oral oxycodone has been available since 2003 in Japan. Oxycodone consumption is increasing along with the decrease in morphine consumption. Although this drug currently has a central role in cancer pain treatment, at this time pure oxycodone injection has not yet been available in Japan. As an alternative, we can subcutaneously administer a compound oxycodone injection (PavinalTM) containing a small amount of hydrocotarnine. Since few clinical reports on efficacy and safety of the compound oxycodone injection have been published in Japan, we conducted a retrospective multicenter survey with structured sheets. Monthly survey data regarding the compound prescriptions for cancer pain control have been collected from 3 cancer hospitals. Finally, sixty adult patients were analyzed with the following results.

(1) The adverse effects caused by the prior opioids improved in more than half of the patients, and worsened in none.

(2) Dose escalation of the drug was achieved through subcutaneous administration (the mean was 1.6 times), and resulted in "pain relief with tolerable adverse effects" in more than 80% of patients.

(3) Adverse effects occurred in 13% of patients, but more than 80% of the episodes were mild in severity. Conversely, we found no adverse effects becoming sequelae, failure and/or fatal in severity.

(4) Subcutaneous administrations with the drug were available in long-term (mean 15.4 days, maximum 53 days), including home palliative care use (1.7%). No toxicities due to accumulation were observed.

(5) The conversion ratio from oral oxycodone to compound oxycodone injection was 0.82 ± 0.20 , and the domestic and international reports are basically consistent with our result. So we speculate that the compound can be regarded as a pure oxycodone injection using subcutaneous administration.

While further studies are needed, our study indicated that compound oxycodone injection has efficacy and safety in cancer pain treatment. Especially in switching opioids and/or their routes of administration to enhance the analgesic potency along with reducing the adverse effect, we conclude that prescribing this drug can be a convenient alternative. **Key words:** Oxycodone, Cancer pain, Adverse effect (Received Jan 12, 2010/Accepted Feb. 19, 2010)

要旨 日本では2003年に経口オキシコドン製剤が発売され、減少するモルヒネ製剤と反対にその消費量は増加し、がん疼痛治療の中心的役割を果たしつつある。だが現時点では純粋なオキシコドン注射液が国内では発売されておらず、1920年代から発売されている少量のヒドロコタルニンが添加された複方オキシコドン注射液(パビナル[®]注)を皮下投与で代替使用できる。しかし、複方オキシコドン注射液のがん疼痛治療成績の有効性と安全性報告はまれであるため、われわれはその有効性と安全性について構造化調査票による後ろ向き多施設調査を施行した。3施設から成人のがん疼痛治療目的に処方された合計60例のデータを集計できた。解析結果は以下のようであった。①先行オピオイド副作用が本剤への切り替え後に過半

^{*1} 社会保険中京病院・緩和ケアチーム

^{*2} 埼玉県立がんセンター緩和医療科

^{*3} 長崎市立市民病院・麻酔科・緩和ケアチーム

^{*4} 国立がんセンター中央病院・緩和医療科

連絡先: 〒457-8510 名古屋市中区三條1-1-10 社会保険中京病院・緩和ケアチーム
吉本 鉄介

数の症例で改善し、悪化例は観察されなかった、②本剤は皮下投与による増量調節(平均1.6倍)が可能であり、鎮痛効果判定「効果良好で副作用忍容可」が80%を超える症例が達成できていた、③本剤の副作用は13.3%に観察されたが、その80%以上は軽度であり、後遺症、未回復、死亡例を認めなかった、④長期皮下投与(平均15.4日、最大53日)や在宅移行(1.7%)が可能であり蓄積毒性は観察されなかった、⑤経口オキシコドンからの切り替え比率は 0.82 ± 0.20 であり国内外の報告とほぼ一致していた。よって皮下投与を用いれば、複方剤であるが純粋なオキシコドン注とみなせると推測される。

さらなる調査を要するが、複方オキシコドン注射液はがん疼痛治療において安全かつ有用な選択肢であることが本研究から推測できる。特に鎮痛効果を上げ、副作用を軽減する目的で、オピオイドの投与経路変更やオピオイド切り替えをする際には、本剤は利便性の高い選択肢の一つであると考えられる。

はじめに

2003年にオキシコドン徐放製剤、2004年に同じく速放製剤が発売され、その国内消費量は減少する経口モルヒネ製剤と対照的に急増している¹⁾。これら経口オキシコドン製剤に対応する純粋なオキシコドン注射液は、欧州でがん疼痛治療に積極的に使用されている²⁾が、日本では現時点で発売されていない。ただし代替薬として約90年前から国内固有薬として発売されている少量の塩酸ヒドロコタルニンが添加(2mg/mL)された複方オキシコドン注射液(パピナル®注:塩酸オキシコドン8mg/mL含有、1アンプル1mL)を皮下投与して用いることはできる。複方オキシコドン注射液は、急激なオピオイドのクリアランス低下を引き起こす病態において、リスクを伴う他オピオイドへのローテーションを回避できる、専門医の推奨・情報提供³⁾が存在する、などの理由で処方されていると思われる。

しかし複方オキシコドン注射液のがん疼痛治療成績の有効性と安全性報告は希少であり、インタビューフォームや市販後治験報告データも存在しない。また現時点で施設単位の処方調査としても、われわれによる単施設クリニカル・オーディット⁴⁾報告があるのみである。よって今回われわれは複方オキシコドン注射液の有効性・安全性を多施設で確認するために、国内の協力可能ながん治療施設を選定・依頼し、統一調査フォーマットを用いた集計解析を行った。

I. 目的

複方オキシコドン注射液の皮下投与における有効性および安全性を、複数施設の使用実態に対する調査を通じて明らかにする。

II. 施設および対象症例

複方オキシコドン注射液が採用され消費量が多い全国20施設のうち、①同薬剤を緩和ケアで積極的に使用している、②専門知識をもった医師と薬剤師が専任または専従チームとして施設内の麻薬処方を指導している、

③緩和ケア領域の多施設処方調査の実績がある、の3条件を満たす5施設を選定し調査協力を依頼した。そして調査対象症例は、複方オキシコドン注射液を持続皮下または間欠皮下投与した症例のうち、①成人のがん疼痛治療を目的とする処方、②処方期間が2009年2月末まで、のいずれも満たすものに限定した。

III. 方法

1. 研究主体、研究計画の概要、倫理面の配慮

研究主体: 国立がんセンター緩和医療科、研究代表者は同医長、的場元弘とし、調査施設の実施責任者は研究代表者が同意を得て指名した。

研究計画の概要: ①研究代表者がレトロスペクティブな使用成績調査のプロトコルと調査票を2008年8月作成、選定された5施設の調査対象施設の管理者および研究施設責任者に郵送、調査票の受付期間(2008年9月より2009年2月)を通達、②本研究に同意した調査対象施設の研究施設責任者は診療録を用いて、がん性疼痛に対する複方オキシコドン注射液(パピナル®注射液)処方調査票に可能な限り記載し研究代表者宛にすべて郵送、③各施設の調査期間は施設責任者が月単位で選定し、その期間に処方されたすべての基準合致症例を調査(連続症例調査)、④研究代表者は収集された調査票の記載内容、整合性を確認した。各調査票に不明点があれば、該当施設の研究責任者に問い合わせ、研究責任者が診療録を再確認して修正・追記した。修正箇所は修正前の記載を二重線で消して行い、修正日の記載と捺印をして研究代表者に再送付した。

倫理面配慮: 文部科学省・厚生労働省から告示された「疫学研究に関する倫理指針(疫学指針第3の1(2)②)」⁵⁾に準拠した。すなわち既存の診療情報の一部を利用する純粋な観察研究であり、患者・処方者とも特定できないデザインである。よって研究対象者および処方医からの同意の取得は不要としたが、個人情報保護に関する措置として、集計データはすべて厳重に保管し解析終了後は裁断破棄した。なお倫理規定における集計情報の公開については論文発表により行うこととした。

2. 調査項目

1) 患者の背景因子

年齢(20~90歳代までのカテゴリ)、体重、性別、区分(入院・在宅)、原発巣部位、転移巣の有無、転移部位、performance status (The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による)の8項目。

2) 先行鎮痛オピオイドの投与状況およびそれに起因する副作用と転帰

先行(1週間以内)オピオイド鎮痛薬の有無:ありの症例は薬剤名、投与経路を調査;先行オピオイド鎮痛薬に起因する副作用が観察された場合は、副作用名、副作用重症度、複方オキシコドン注射液への切替え後の症状転帰(改善、不変、悪化、判定不能の4カテゴリ)の3項目。

3) オキシコドン注射液持続皮下投与の処方状況

開始時皮下投与速度(mg/時)、開始日の1日投与量(mg/日)、治療効果判断日(治療効果が安定したと調査者が判断)の1日投与量(mg/日)、投与開始から終了までの投与期間(日数)の4項目。

4) 複方オキシコドン注射液の処方による疼痛コントロール状況

治療効果判断日で鎮痛効果を副作用と組合せた4カテゴリ(効果良好で副作用忍容可、効果良好で副作用忍容不可、効果不良で副作用忍容可、効果不良で副作用忍容不可)を用いて総合的な疼痛コントロール状況を評価。

5) 複方オキシコドン注射薬の副作用

臨床検査値異常を含む副作用の有無を調査。副作用が観察された症例では以下の6項目を調査。副作用名、発現までの時間(日)、複方オキシコドン注射液の処方対応(中止、減量、増量、不変の4カテゴリ)、重症度(軽度、中等度、高度の3カテゴリ)、副作用の転帰(完全に回復、軽快、未回復、後遺症を残した回復、本剤による死亡の5カテゴリ)、副作用への対症療法薬がある場合は薬剤名を記載。

6) 複方オキシコドン注射薬の処方転帰

転帰決定(投与終了・中止)までの日数、転帰決定の理由、転帰決定後のオピオイド鎮痛薬、の3項目。

7) 調査票作成時の患者状況

作成日付およびその時点での転帰(生存、死亡、転院または退院による転帰不明の3カテゴリ)。

IV. 結果

1. 参加施設と集積症例数

調査依頼文書には選定5施設のうち3施設(国立がんセンター中央病院、埼玉県立がんセンター、社会保険中京病院)より同意回答があり、研究代表者が各施設に施

設責任者を指定し同意を得た。

調査期間終了までに国立がんセンター中央病院6例、社会保険中京病院23例、埼玉県立がんセンター31例、合計60例の使用成績調査票が集積された。各施設が集計した期間は国立がんセンター中央病院で8か月間(2008年6月~2009年1月)、埼玉県立がんセンターが10か月間(2008年5月~2009年2月)、社会保険中京病院が6か月間(2008年7月~12月:文献(4)と重複なし)であった。集積したデータが分散的集積(case series研究)でなく調査月の連続(全例)集積であることは研究代表者から各施設実施責任者に確認を行った。

2. 調査票から得られた調査結果

1) 患者の背景因子(表1)

年齢分布は60歳代、50および40歳代の壮年期症例、70歳以上高齢者が約1/3ずつを占めた。また高齢者の占める割合は中京病院症例の50.0%、埼玉県立がんセンターの13.0%、国立がんセンターの0.0%と施設間の差が大きかった。体重は50kg以下の症例が45%と多くを占めていた。転移巣を有する(4期進行がん)症例が80%以上みられ、その部位は骨転移が全体の30%であった。performance statusは3以下の症例が80%近くを占めていた。

2) 先行鎮痛オピオイドの投与状況およびそれに起因する副作用と転帰(表1, 2)

複方オキシコドンの投与時の投与状況(表1)では、先行オピオイドの処方(非タイプ)症例が90%以上と大多数を占め、その約70%は経口オキシコドン製剤(投与経路切り替え)処方であった。複方オキシコドン注射液の処方理由は、先行オピオイドの効果不十分または副作用発現が過半数であり、経口投与困難により処方された症例も40%と多かった。先行オピオイドに起因する副作用(表2)は消化器系副作用(悪心・嘔吐、便秘)が約70%を占めており、これらは複方オキシコドン注射液持続皮下投与への切り替えで、半数以上の症例で改善し悪化例は観察されなかった。

3) 複方オキシコドン注射液持続皮下投与の処方状況(図1)

開始時皮下投与速度は 1.2 ± 1.3 (0.1~8.0) mg/時であり症例により大きな差がみられ、希釈しての低用量投与も観察された。投与量は開始時と判定時で皮下投与タイトレーション増量(図1a, b)されており、統計的に有意の差を認めた(χ^2 検定にて $p < 0.001$)。投与期間(図1c)の平均日数は15日を超え、最大53日の長期間まで投与可能例が観察されていた。そして投与開始日の複方オキシコドン1日持続用量から推定された切り替え比、すなわちオキシコドン注射液用量(mg):経口オキシコ

表 1 背景因子と先行鎮痛オピオイドの投与状況 (n=60)

項目	カテゴリー	n (% patients)	項目	カテゴリー	n (% patients)
性別	男性	37 (61.7%)	原発部位	頭・頸部	3 (5.0%)
	女性	23 (38.3%)		気管支・肺	16 (26.7%)
年齢	40歳代	5 (8.3%)		上部消化管	7 (11.7%)
	50歳代	16 (26.7%)		下部消化管	7 (11.7%)
	60歳代	24 (40.0%)		胆肝臓	17 (28.3%)
	70歳代	9 (15.0%)		乳腺	3 (5.0%)
	80歳以上	6 (10.0%)		泌尿器・生殖器	5 (8.3%)
体重	30 kg 未満	0 (0.0%)		血液・リンパ	1 (1.7%)
	30 kg 台	6 (10.0%)		皮膚・骨・結合組織	0 (0.0%)
	40 kg 台	21 (35.0%)		不明	1 (1.7%)
	50 kg 台	20 (33.3%)	処方時	持続投与	59 (98.3%)
	60 kg 台	4 (6.7%)	投与方法	間欠投与のみ [†]	1 (1.7%)
	70 kg 台	2 (3.3%)	先行オピオイド	なし	5 (8.3%)
	80 kg 以上	0 (0.0%)		あり	55 (91.7%)
	不明	7 (11.7%)	複方オキシコドン	経口投与困難	24 (40.0%)
入院・外来	入院	60 (100.0%)	注射薬の	鎮痛効果の改善	23 (38.3%)
	外来	0 (0.0%)	主な処方理由	副作用回避	10 (16.7%)
転移	なし	10 (16.6%)	(n=60)	その他 [‡]	3 (5.0%)
	あり	50 (83.4%)		オキシコドン徐放錠	37 (67.3%)
Performance status*	0	0 (0.0%)	先行	フェンタニル経皮	6 (10.9%)
	1	7 (11.7%)	オピオイド	吸収剤	6 (10.9%)
	2	11 (18.3%)	(n=55) の	フェンタニル注射液	6 (10.9%)
	3	19 (31.7%)	薬剤と経路	モルヒネ注射液	2 (3.6%)
	4	21 (35.0%)		モルヒネ坐剤	2 (3.6%)
不明	2 (3.3%)		コデイン粉末剤	2 (3.6%)	

*: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による

†: 経皮フェンタニル投与中に経口不能期間のレスキュー皮下投与として (6日間使用)

‡: 強度咳嗽の合併、腎機能低下、フェンタニルのアンブルカット負担軽減、それぞれ1例

表 2 先行鎮痛オピオイドによる副作用と複方オキシコドン注射液切り替え処方により観察された症状転帰 (n=25, カッコ内は副作用全体における%患者数)

副作用	発生時投与されていた先行鎮痛オピオイド*					切り替え後の症状転帰				
	オキシコドン 徐放錠 (n=37)	フェンタニル 注射液 (n=6)	リン酸 コデイン (n=2)	モルヒネ 注射液 (n=2)	モルヒネ 坐剤 (n=2)	改善	不変	悪化	判定 [†] 不能	副作用 転帰の 合計
	32.9±25.2 mg/日	0.86±0.83 mg/日	60,100 mg/日	180,19.2 mg/日	10,10 mg/日					
せん妄					1 (4.0)		1 (4.0)			1 (4.0)
ミオクロー ヌス	1 (4.0)					1 (4.0)				1 (4.0)
意識レベル 低下				1 (4.0)		1 (4.0)				1 (4.0)
傾眠・眠気	1 (4.0)	2 (8.0)		1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.0)			5 (20.0)
便秘	8 (32.0)		1 (4.0)	1 (4.0)		2 (8.0)	6 (24.0)		2 (8.0)	10 (40.0)
悪心・嘔吐	7 (28.0)					7 (28.0)				7 (28.0)
合計	17 (68.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	10 (40.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	25 (100.0)

*: 経皮フェンタニル製剤 (n=6, 1.2±0.78 mg/日) では副作用観察されず

†: 原疾患および関連疾患による全身状態不良、意識レベル低下のため

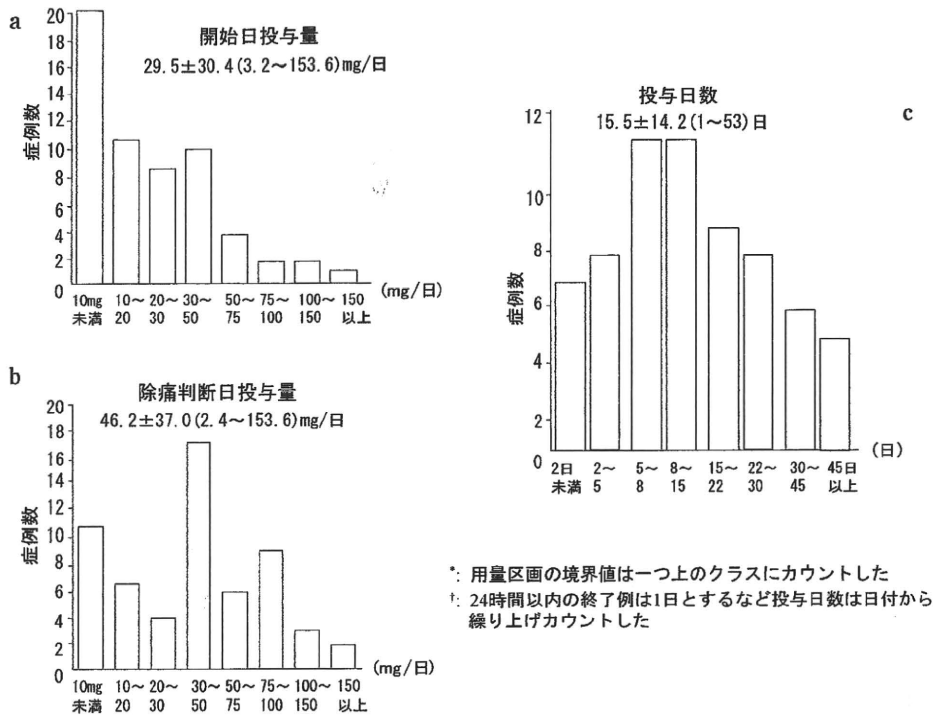


図 1 複方オキシコドン注射液の持続皮下投与量および投与日数 (n=59)
 a: 処方開始時の複方オキシコドン注射液投与量*
 b: 除痛判断日の複方オキシコドン注射液投与量*
 c: 処方開始から終了に至る投与日数†

表 3 複方オキシコドン注射液による副作用のイベントシリーズ (8例, 11エピソード)

副作用名	発現日	複方オキシコドン注射液の処方処置	重症度	転帰	処置薬の有無	投与された対症療法薬剤
悪心・嘔吐	2日目	投与量変更せず	軽度	軽快	あり	オランザピン ロヒプノール
悪心*	3日目	投与量変更せず	軽度	完全回復	あり	クロルペラジン
せん妄	3日目	投与量変更せず	軽度	軽快	あり	リスペリドン
傾眠†	3日目	一時中止, 再開	軽度	軽快	なし	—
せん妄	4日目	減量	軽度	軽快	あり	ハロペリドール
せん妄†	4日目	一時中止, 再開	軽度	軽快	なし	—
便秘*	7日目	一時中止, 再開§	高度	軽快	あり	塩類下剤増量
眠気	8日目	投与量変更せず	軽度	完全回復	なし	—
せん妄‡	12日目	減量	中等度	軽快	あり	ロヒプノール クロルプロマジン
ミオクローヌス‡	13日目	投与量変更せず	軽度	軽快	なし	—
無呼吸	16日目	一時中止, 再開	高度	完全回復	あり	ナロキソン

*、†、‡: それぞれ同じ症例での副作用イベント

§: 痔疾により再開後経皮フェンタニルにローテーション

ドン用量 (mg) (経口製剤の生体利用率に相当) は 0.82 ± 0.20 (n=38 の集計からスミルノフ棄却検定で先行投与量のはずれ値 3 例を除外) であった。この統計的はずれ値は処方医判断によるオーバードーズ調整 (切り替え比 0.19, 0.17), およびアンダードーズ調整 (切り替え比 1.54) 1 例によるものと推定された。

4) 複方オキシコドン注射液の処方による疼痛コントロール状況の変化

開始または他オピオイドからの切り替えによる効果判定は、「効果良好で副作用忍容可」が 50 例 (83.3%) と最も多く、「不良だが副作用忍容可」は 4 例 (6.7%), 「良好だが副作用忍容不可」は 3 例 (5.0%), 「効果不良で副作用忍容不可」1 例 (1.7%), かつ意識や全身状態により正確なカテゴリー判定が不能な症例が 2 例 (3.3%) で

表 4 複方オキシコドン注射液によるがん疼痛治療の処方転帰 (n=60)

処方転帰決定の理由	n (% patients)	投与期間 (日)	処方終了後のオピオイド n (% patients)
がんおよび がん関連死	38 (63.3%)	15.5±16.1 (1~53)	—
他オピオイドへ 切り替え (opioid rotation)	14 (23.3%)	15.6±11.6 (2~36)	モルヒネ注 [†] 7 (11.7%) モルヒネ坐剤 1 (1.7%) 経皮フェンタニル [‡] 6 (10.0%)
オピオイド投与 経路切り替え (route switch)	5 (8.3%)	11.0±6.4 (5~27)	オキシコドン 徐放錠, 速放剤 5 (8.3%)
疼痛の改善による 投与終了	2 (3.3%)	23.5 (20,27)	—
在宅持続皮下 投与へ移行	1 (1.7%)	49	複方オキシコドン注 1 (1.7%)

[†]: 主たる目的は皮下投与の限度 (1 mL/時) による鎮痛力価増強 4 例 (6.7%), 併発した呼吸困難症状の改善 2 例 (6.6%), 在宅緩和ケアへ移行 1 例 (3.3%)

[‡]: 主たる目的は在宅緩和ケアへ移行 5 例 (8.3%), 眠気・せん妄の改善 1 例 (3.3%)

あった。

5) 複方オキシコドン注射薬の副作用 (表 3)

本剤によると思われる臨床検査異常値は報告されなかった。副作用として記載があったのは 8 例 (13.3%) 11 エピソードであり, 対症療法と転帰をタイムシリーズ集計した。全エピソードが投与から 16 日以内に発生し, 8 エピソード (72.7%) は軽度で, 転帰では後遺症を残した回復, 本剤による死亡の 2 カテゴリーは観察されなかった。複方オキシコドンの処方対応では, 中止が 4 エピソードみられたが 3 エピソードは一時中止として再開でき, 高度便秘の 1 例 (9.0%) のみがフェンタニル注へのローテーションを要していた。なお減量は 2 エピソード, 増量症例はなし, 不変 5 エピソードであった。転帰は 9 エピソード (81.9%) が完全回復または軽快のカテゴリーであったが, 8 エピソード (72.7%) で投薬を要し, 高度の 2 エピソード (2 例) は以下のものであった。① 60 歳代, 肺がんで肝臓転移以外の消化管病変はなかったが排便困難となり塩類下剤の極量を投与して改善。複方オキシコドン注射液を再開できたが痔疾のため経皮フェンタニル製剤へローテーションで症状改善, ② 80 歳代, 男性で死亡 4 日前に原因不明の一過性呼吸抑制が発現し, 中止して塩酸ナロキソン投与で改善した後は, 複方オキシコドン注射薬を減量することなく再開できていた。

6) 複方オキシコドン注射薬の処方転帰 (表 4)

処方終了はがんおよびがん関連疾患死亡が 63% 以上と最多であった。ただし施設ごとの死亡転帰は中京病院

での 51.7%, 国立がんセンター 42.9% に対し, 埼玉がんセンター 73.9% と差を認めた。オキシコドン以外の他オピオイドへのローテーション転帰が約 1/4 あり, モルヒネとフェンタニルはほぼ半数ずつであった。

7) 調査票作成時の患者状況

死亡例は 48 例 (80.0%), 入院継続 3 例 (5.0%), 不明 (生存退院または転院による追跡不能) 9 例 (15.0%) であった。

V. 考 察

本研究は計画的調査により, がん疼痛治療における複方オキシコドン注射薬の有効性と安全性を多施設で明らかにした初めての報告であり, これはわれわれの調査において以下のような情報が得られたことによる。すなわち, ① 先行オピオイド副作用が本剤への切り替え後に過半数症例で改善し悪化例は観察されなかった, ② 本剤は皮下投与による増量調節が可能であり, 鎮痛効果判定「効果良好で副作用忍容可」が 80% を超える症例で達成できていた, ③ 本剤副作用のうち約 70% が軽度であり対症療法や投与調節で対応可能であり, 後遺症, 未回復, 死亡例を認めなかった。④ 長期皮下投与 (平均 15 日超過, 最大 53 日, 在宅への移行含む) が可能であり, 副作用発生は全例 16 日以内であり, 本剤長期投与による蓄積毒性が観察されなかった, の 4 点である。

本研究は計画的な施設選択を経ているため, 症例背景と先行オピオイド副作用プロファイルにより複方オキシコドン注射液の開始基準をある程度推定できる。すなわ

ち、ナイーブ例への投与も有効だが基本的に先行オピオイドの副作用と鎮痛効果の改善、または経口困難時の経路変更の2つを主目的としていた。副作用改善または回避を要した具体的な対象病態・副作用として、① 超高齢、PSが悪い症例、るい瘦や脱水状態などによるせん妄・傾眠ハイリスク症例、および② 上部下部の消化管機能低下(悪心・嘔吐、便秘)があげられる。これは、90%以上を占めた先行オピオイド投与症例における副作用調査での、消化器系(悪心・嘔吐、便秘)、中枢神経系副作用(傾眠、意識レベル低下)が多かった、複方オキシコドン注射薬皮下投与を用いた用量増加は大多数の症例の除痛につながった、の2点から裏付けられる。

副作用改善はオキシコドンの活性代謝産物が蓄積しにくい³⁾薬理特性の相加効果として、皮下投与の利点も重要である。つまり皮下投与によって初回肝臓代謝をパスできるため代謝産物の産生量減少と消化管内レセプター結合減少により消化器系、中枢神経系副作用がともに軽減し、それによる脱水や栄養状態改善を通じて副作用を軽減させた可能性がある。加えて調査でも観察された薬液希釈を含めた患者病態に合わせた微量調節タイローションも副作用回避と除痛達成に有用であったと思われる。この薬理特性と皮下投与利点の双方で、副作用が制限因子となった疼痛コントロール不良(いわゆるPseudo-Ceiling効果)症例において、切り替えて良好な除痛を達成できたと推測できる。また、在宅への移行も含む長期投与も同様に代謝産物蓄積を少なくすることで実施可能とせしめている理由でもある。そして副成分の塩酸ヒドロコタルニンは、われわれは皮下投与可能な用量範囲では薬理活性や蓄積性を無視できると推測している^{3,4)}。本研究では、塩酸オキシコドン用量が開始日(最頻値は10mg未満)より鎮痛効果が安定した時点で、約1.6倍増量(最頻値は30~50mg/日)が達成でき、長期投与も可能であった。これは、① 副作用などでオピオイド量アンダードーズ状態からの処方開始であった、② 処方開始を要した病態による疼痛の悪化傾向、のいずれか、または双方の機序が想定され、複方オキシコドン注射液は薬理特性と皮下投与の利点で患者QOLを改善したと考えている。

さらにわれわれは、多施設での複方オキシコドン注射液の副作用イベントシリーズ(全例の13.3%)を作成することができた。これはわれわれの単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾報告での副作用報告(7.2%)と比較すると、発生は16日以内で消化器系と中枢神経系が大部分であることは同じであったが、中止後オピオイドローテーション必要例は1例のみ(1.7%)、減量2例(3.4%)と比較的続行可能な症例が多かった。この機序は、① 消

化器系や中枢神経系に副作用がしやすい70歳以上の高齢者割合が中京病院で他の施設より多い、② 高齢者割合13%の埼玉県立がんセンターには排便や精神状態へのナーシングケアが一般病棟より優れている緩和ケア病棟が稼働している、の2点が推測される。よって緩和ケア病棟のない地域レベルのがん治療施設での複方オキシコドン皮下投与調査では、今回よりやや重症度の高いイベントシリーズが形成される可能性に留意せねばならない。

臨床的に最も頻度が高い複方オキシコドン注射液への経口オキシコドン製剤からの切り替え比率(経口製剤の推定生体利用率)については、本研究では平均値0.82が得られている。これは欧米での平均値0.6~0.85^{6,7)}とほぼ一致していた。ただし国内報告の比率0.68~0.73^{8,9)}よりやや高いが、これは約40%で疼痛効果不十分という投与時状況と、処方医師や指導医が複方オキシコドン注射液に習熟し投与時から増量調整を行った為の可能性がある。

処方転帰の集計においては、63.3%でがんおよび関連死まで継続投与ができており死戦期の有用性が示唆されたが、われわれの単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾報告の死亡転帰例46.4%より約20%多く、経口オキシコドンに経路変更した症例は単施設クリニカル・オーデイトの36.1%に比して8.3%と少なかった。これは、① 埼玉県立がんセンターの緩和ケア病棟による院内死亡転帰が必然的に高い、② 消化管機能不全が回復しなかった症例の割合が高い、為と推測される。なお在宅や緩和ケア病棟へ移行して長期投与が単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾と合わせて計4例(3.2% patients)観察され、さらなる症例報告の集計が求められる。

今回、複方オキシコドン注射薬の限界が、処方終了や減量、中止してオピオイドローテーションを要した症例集積で明らかになった。すなわち、① 除痛必要用量が皮下投与の限界を超える場合(約200mg/日)、② 重症呼吸困難でオキシコドンでの管理が難しい場合は、いずれも塩酸モルヒネ製剤へのローテーション、または複数皮下投与を要する。③ 保険適応はあるものの在宅緩和ケア処方医要請に応じて塩酸モルヒネ製剤皮下投与や経皮フェンタニル製剤へのローテーションの必要がある。④ 単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾と同じく複方オキシコドン注射液皮下投与にも耐えられない消化管機能低下やせん妄状態の症例が観察され、減量やフェンタニル製剤へのローテーションを要すること、などに十分留意せねばならない。

経口オキシコドン製剤で除痛を得た患者が服薬困難になった場合には、塩酸モルヒネ製剤(注射剤、坐剤)や

フェンタニル製剤（経皮吸収剤，注射剤）にオピオイドローテーションするか，複方オキシコドン注射液を純粋なオキシコドン注射剤の代替薬とするかの選択をせざるを得ない。だが前者の選択肢では，服薬困難な原因病態で血管内脱水や臓器不全などでオピオイドのクリアランスが低下している場合には副作用発現や疼痛悪化のリスクが避けられないと思われる。また，せん妄などで服薬困難である場合もオキシコドン注射剤がモルヒネ製剤より有利であることは国内試験で示された¹⁰⁾。一方，後者の選択肢では経口オキシコドン製剤の生体利用率が約70%と高いこともあって，経路変更リスクは最小限にでき得る。そして添加された塩酸ヒドロコタルニンの作用および病態による血中濃度上昇の可能性¹¹⁾の指摘の報告もあるが，経験的に持続皮下投与限界（約1 mL/時）以下では無視できる^{3,4)}と考えた上で，複方オキシコドン注射液を使用している実態が示された。

本研究には調査者による診療録からの後ろ向き情報収集集計という限界がある。だが本研究の多施設調査結果は，がん疼痛治療に当たる緩和ケアチームや臨床医に対して貴重な情報として提供できていると考える。その理由としては，①消費量，指導的緩和ケア専門チームによる指導体制，調査研究の実績の三つから調査施設を限定，②研究主体や調査方法を明確にした計画的な研究，③case seriesではなく長期間での施設内連続症例を調査，の3点からである。なお今後はより詳細な処方情報を得るために施設数と症例数を増やす，臨床試験を行うなどの方策が必要と思われる。

文 献

- 1) International Narcotic Control Board: Statistical information on narcotic drugs, pp214-268 http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2007/part_four_2007.pdf
- 2) Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symptom Management* 29 (58): S47-56, 2005.
- 3) 的場元弘: がん疼痛治療のレシピ 2007年版. 春秋社, 東京, pp90, 93, 94.
- 4) 吉本鉄介, 久田純生, 長谷川徹: がん性疼痛における複方オキシコドン注持続皮下注の有効性と安全性—過去4年間の処方調査—. *癌と化学療法* 36(10): 1683-1689, 2009.
- 5) 文部科学省・厚生労働省, 疫学研究に関する倫理指針(疫学指針 第3の1(2)②) http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/rinrishishin_071101.htm
- 6) Kalso E and Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47(5): 639-646, 1990.
- 7) Pöyhä R, Olkkola KT, Seppälä T, *et al*: The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 32: 516-518, 1991.
- 8) 丸山美由紀, 的場元弘, 伊藤伸大・他: がん疼痛治療におけるオキシコドン徐放錠から塩酸オキシコドン・塩酸ヒドロコタルニン複方注射液への変換の有用性. *緩和医療学* 17(1): 65-69, 2005.
- 9) 国分秀也, 中村和代, 府川美沙子・他: がん性疼痛患者における複方オキシコドン注射薬とオキシコドン徐放錠の変換比に関する検討. *癌と化学療法* 34(13): 2255-2258, 2007.
- 10) 瀧川千鶴子, 小村好弘, 上田敬子・他: 終末期のモルヒネによるせん妄に対する複方オキシコドンへの一部オピオイドローテーションの有用性. *日ペインクリニック会誌* 16(2): 153-157, 2009.
- 11) Kokubun H, Fukawa M, Matoba M, *et al*: Pharmacokinetics and variation in the clearance of oxycodone and hydrocotarnine in patients with cancer pain. *Biol Pharm Bull* 30(11): 2173-2177, 2007.

オピオイドの薬理学

今井哲司 (星薬科大学薬品毒性学教室職員)

成田 年 (星薬科大学薬品毒性学教室准教授)

富安志郎 (長崎市立市民病院麻酔科)

的場元弘 (独立行政法人国立がん研究センター中央病院緩和ケアチーム、緩和医療科)

木下浩之 (和歌山県立医科大学麻酔科学教室准教授)

上園保仁 (独立行政法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究部)

葛巻直子 (星薬科大学薬品毒性学教室助教)

鈴木 勉 (星薬科大学薬品毒性学教室教授)

Point

- モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンは、同じ μ オピオイド受容体に結合するにもかかわらず、まったく異なる応答を起こす(「ligand-biased efficacy」説)。
- 疼痛下では、フェンタニルの処置によって μ オピオイド受容体の再感作効率の低下を伴った鎮痛耐性が形成されやすいことが示唆された。
- フェンタニル耐性時においても、モルヒネは μ - δ 二量体化オピオイド受容体を介して十分な鎮痛効果を示す可能性があり、オピオイド・ローテーションの有用性が示唆される。
- 神経障害性疼痛下の脊髄においては、 μ オピオイド受容体の β -エンドルフィン/M-6-G結合部位に何らかの機能障害が起き、モルヒネの鎮痛作用減弱の一因となっている可能性があるが、活性代謝物の影響を受けないフェンタニルならびにオキシコドンの鎮痛作用は維持されていると推察される。
- 神経障害性疼痛下では、腹側被蓋野の μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こり、これに伴って中脳辺縁ドーパミン神経系の活性化が抑制され、モルヒネによる側坐核における細胞外ドーパミン遊離が著しく抑制される。このような神経障害性疼痛下におけるドーパミン神経の活性変化が、オピオイドによる精神依存不形成の主因であると想定される。

1986年に世界保健機関(world health organization ; WHO)により「WHO3段階除痛ラダー」が公表されて以来、

わが国においてもがん疼痛に対して麻薬性鎮痛薬であるモルヒネを中心としてオピオイドが積極的に使用されるよ

うになり、がん疼痛治療の主軸として位置付けられている。また、2007年4月にがん対策基本法が施行され、わが国において立ち遅れてきた緩和ケアの充実が基本理念のなかに盛り込まれ、がん対策を戦略的に推進することが明示されたことにより、オピオイドを用いた疼痛コントロールは、がん化学療法と平行して早期から試みられるようになっていくと考えられる。このように、オピオイドの選択肢は、そのさまざまな剤型も含め、次第に多様化してきている。周知のとおり、欧米と比較するとその選択肢にはまだまだ限りがあるが、そのバリエーションは、同時に、多くの情報を精査しておく必要性を促している。しかしながら、従来のオピオイドの選択、用量設定、副作用対策も、長期的な緩和医療という今後の体系を鑑みると、実はまだまだ不完全なところが多い。オピオイド・ローテーションも現実的にはまだまだドラッグチャレンジの域を脱していない。

オピオイド・ローテーションをより効果的に行い、質の高い緩和医療に到達するためには、各オピオイドの詳細な薬理効果の情報収集が重要であることはいうまでもない。こうした情報は、基礎研究の成果に依存するところが大きいですが、個々の薬物を通り一遍の評価法でスクリーニングするやり方にはリスクがある。残念なことに、現在までの各種オピオイドの薬理効果に関する研究は培養細胞や非疼痛性マウスを用いて検討されてきたものがほとんどであり、実はそれらの薬理的評価が十分な科学的根拠に基づいているとは言い難い。緩和医療領域ではオピオイド

の適正用量の設定(タイトレーション)が患者のQOLを大きく左右するため、非疼痛時での薬効評価では薬物(鎮痛薬)の特性を最適化しにくい。すなわち、重要なのは、がん疼痛という病態を意識したうえでの薬効評価であり、臨床現場を擬似的に想定した条件で薬効を評価することであると考えられる。こうした臨床に近い条件設定を試みることで、病態の把握に対してより注意を払うようになり、説得力のあるモデル動物の確立や、薬物効果の適正化の精度が高まるようになる。

本稿ではそうした背景を考え、なるべく臨床に還元できる形のオピオイドの基礎科学的な最新情報を、著者らの最新のデータを加えて概説する。

モルヒネの鎮痛作用 機序から想定される μオピオイド受容体の 多面的な情報処理機能

1989年に、硫酸モルヒネの徐放性錠(MS コンチン®錠)が、がん疼痛治療薬としてわが国に初めて導入されて以来、現在に至るまでモルヒネはがん疼痛治療の主軸となっている。モルヒネ製剤として、投与後約2時間で鎮痛効果が発現し、12時間持続するMS コンチン®、MS ツワイスロン®、モルベス®細粒や24時間効果が持続するカディアン®、ピーガード®などがある。また、塩酸モルヒネ徐放剤として速放性と徐放性を併せもつパシーフ®カプセル(24時間製剤)も発売された。これら薬剤を使用する場合、副作用対策として制吐薬と便秘薬の併用が必要で

ある。活性代謝産物として、M-3-G、M-6-Gがあり、それぞれ腎臓から排泄される。

一般的に、モルヒネが作用するμオピオイド受容体は、その刺激により主として百日咳毒素感受性G蛋白質(Gi/Go)を介して、アデニル酸シクラーゼの抑制、Ca²⁺チャネルの抑制ならびにK⁺チャネルの開口促進などの抑制性神経伝達を誘導する。こうした機序により、一次知覚神経終末では痛覚伝達物質の遊離を抑制し、また、脊髄後角ニューロンにおいては直接、後シナプス抑制を引き起こすことにより、上位中枢への痛覚伝達を遮断する。上位中枢において、モルヒネは、視床中継核、視床下部、大脳知覚領などの神経細胞に存在するμオピオイド受容体を介して脊髄からの痛覚伝達を抑制する。さらに、中脳や延髄領域においては、抑制性の神経であるγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid; GABA)神経系上に存在するμオピオイド受容体に作用して、GABA神経系を抑制することにより(脱抑制)、これらの領域から脊髄に投射する下行性のセロトニンやノルアドレナリン神経系(下行性抑制系)を間接的に活性化し、脊髄後角において痛覚伝達を遮断する。

一方、近年、モルヒネによる鎮痛効果の発現における興奮性神経伝達の関与が報告された。筆者らは、こうした研究報告に注目し、モルヒネによる鎮痛効果の発現におけるイノシトールリン脂質代謝経路の関与を検討したところ、PI3-kinase依存のおよび非依存のphospholipase Cγ(PLCγ)の活性化に連動したIP₃の産生亢進が、モ

ルヒネによる鎮痛効果の発現に一部関与する可能性を見出した¹⁾。さらに筆者らは、視床領域より作製した神経培養細胞におけるグルタミン酸誘発内向き電流に対するモルヒネの効果について検討を行ったところ、モルヒネ添加によりグルタミン酸誘発内向き電流が増強されることを明らかにした²⁾。このような結果より、モルヒネによる μ オピオイド受容体の刺激は、前述した抑制性神経伝達のみならず、興奮性神経伝達を一部修飾し、直接、下行性抑制系を活性化することが明らかとなった。また、これらの反応には、数種類のG α 蛋白質とG $\beta\gamma$ 蛋白質が介在していることも明らかになっている。

こうした一連の知見は、 μ オピオイド受容体の高度な情報処理機能を示すものである。最近の研究から、 μ オピオイド受容体のようなG蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptor; GPCR)は、異なった数種類のG蛋白質と相互作用を示す能力を有することが明らかとなった。すなわち、作動薬の違いによってGPCRはそれぞれ異なる生物活性をもつ形状(三次元構造)を取り、これらがそれぞれ特定のG蛋白質と相互作用して、異なる細胞内シグナル伝達経路を活性化すると考えられる。また、GPCRの作用は、作動薬などのリガンドだけではなく、細胞膜上のGPCRの数によっても左右される。GPCRの数が多ければ、それだけ多様性を発揮しやすい。筆者らの研究結果で示されたように、モルヒネによる μ オピオイド受容体刺激は、視床のようにその絶対数が多いところでは、Gi蛋白質を介した反応だけに留まらず、他

のG蛋白質が応答して興奮性の細胞活動を誘発するものと考えられる。すなわち、 μ オピオイド受容体は、複数の細胞活動を誘起できる能力を備えていることになり、また、結合する作動薬によって受容体の立体構造がそれぞれ異なった形状に変化し(アロステリックな変化という)、作動薬固有の細胞内情報伝達経を活性化するという複雑な情報処理機能を有するわけである。このような個々の薬物に特有のシグナルがあるといった「ligand-biased efficacy」説³⁾に呼応した μ オピオイド受容体の多機能性とその解釈は、今まで便宜的で、その遺伝子配列や蛋白質の存在も明らかになっていなかった μ オピオイド受容体のサブタイプによる分類よりも何倍も論理的かつ科学的であり、すっきりと受け入れることができるセオリーであるといえる。

オピオイド鎮痛耐性から みる μ オピオイド受容体 修飾の多面性： モルヒネ、フェンタニル、 オキシコドンの 鎮痛耐性形成能の相違

臨床において、鎮痛を目的としてモルヒネを適切に使用しているがん患者では、モルヒネの鎮痛耐性は形成されにくいことが明らかにされている。一方、モルヒネとは異なり、フェンタニルは適切に使用しても、時として鎮痛作用の減弱が早期から認められることや、フェンタニルをいくら増量しても良好な鎮痛効果が得られないといった現象が起こることがある⁴⁾。筆者らは、

最近、こうしたモルヒネとフェンタニルの相違が、先述した μ オピオイド受容体の多機能性に由来する可能性があることを突き止めた。

筆者らの生化学的な研究結果から、モルヒネとフェンタニルは、ほとんど酷似した μ オピオイド受容体結合親和性を示し、 δ 、 κ という他のオピオイド受容体に対してはほとんど結合親和性を示さないことが明らかになっている。一般に、 μ オピオイド受容体は、長期的な作動薬の刺激により受容体の脱感作を引き起こすことが知られており、この反応は、受容体の細胞内陥入/移行に起因していると考えられている。筆者らは、慢性疼痛モデルマウスにおいて、低下した疼痛閾値を回復させる至適用量のフェンタニルを反復投与すると、比較的早期から鎮痛効果の減弱が認められることを確認した。一方、内因性 μ オピオイドペプチドである β -エンドルフィンを特異的に欠損させたマウスにフェンタニルを反復投与しても良好な鎮痛効果が認められることを見出した。さらに、このような慢性疼痛モデルマウスの脊髄膜標本を使用して、フェンタニルによるG蛋白質活性化作用を検討したところ、フェンタニル誘発G蛋白質活性化作用は、対照群と比較して、最大反応の頭打ちを伴う有意な減弱が認められた。このような現象には、一部脱リン酸化酵素の活性低下や受容体再感作修飾蛋白質の機能異常が関与している⁵⁾。また、こうした疼痛下におけるフェンタニル誘発G蛋白質活性化作用の抑制効果は、同条件下で β -エンドルフィン特異的欠損マウスの脊髄膜標本を使

用すると、完全に消失する。一方、モルヒネは、除痛用量の反復投与によって、フェンタニルのような鎮痛効果の減弱は認められず、2週間以上良好な鎮痛効果が得られた。また、慢性疼痛モデルマウスの脊髄膜標本を用いた実験で、モルヒネ誘発G蛋白質活性化作用は、非疼痛群と比べ、ほぼ同程度であった。これらのことは、慢性疼痛下においてフェンタニルを反復投与することにより、脊髄細胞膜上の μ オピオイド受容体の活性化が著しく低下し、その一部は膜上から消失する可能性を示唆している。また、持続的な疼痛刺激に対して、内因性オピオイドペプチドである β -エンドルフィンが生理応答として遊離されることが、疼痛下におけるフェンタニル鎮痛耐性形成の原因の一部となっている可能性が想定される。そこで、慢性疼痛下を想定し、 β -エンドルフィン存在下におけるモルヒネおよびフェンタニルによる μ オピオイド受容体の細胞内陥入について培養細胞を用いて検討した。その結果、 β -エンドルフィン存在下および非存在下のいずれの条件においても、モルヒネによる μ オピオイド受容体の細胞内陥入はほとんど認められなかったものの、フェンタニルを処置することにより、両条件下においても、80%程度の μ オピオイド受容体の細胞内陥入が認められた。そこで、さらに詳細にフェンタニル処置後の μ オピオイド受容体の膜上への回復について、経時的に検討を行ったところ、 β -エンドルフィン非存在下においてフェンタニル処置を行った細胞においては、ほとんどの μ オピオイド受容体の細胞膜上へのリク

ルート(再感作)が認められた。しかしながら、 β -エンドルフィン存在下においてフェンタニル処置を行った細胞においては、フェンタニル処置3時間後においても70%程度の μ オピオイド受容体は細胞膜上へ再感作せず、細胞内に留まっていた。これらの培養細胞の結果は、先述した鎮痛耐性の実験結果を支持するものであり、疼痛下では、フェンタニルの処置によって μ オピオイド受容体の再感作効率の低下を伴った鎮痛耐性が形成されやすいことを示唆するものであった。

さらに、オキシコドンについても同様の検討を行った。まず、慢性疼痛モデル動物において低下した疼痛閾値を回復させる至適用量のオキシコドン反復投与し、鎮痛耐性の有無を確認したところ、モルヒネと同様に2週間以上に渡り十分な鎮痛効果が得られた。また、オキシコドンによる μ オピオイド受容体の細胞内陥入について培養細胞を使用して検討したところ、オキシコドンは、 β -エンドルフィンの存在の有無にかかわらず、70%程度の μ オピオイド受容体の細胞内陥入を誘導した。しかしながら、興味深いことにこれらの細胞内陥入した μ オピオイド受容体のほとんどは、 β -エンドルフィンの存在の有無にかかわらず3時間以内に細胞膜上へ再感作された。これまでの研究より、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入を引き起こしやすい薬物と引き起こしにくい薬物とでは、その結合部位が異なることが報告されている⁶⁾。 β -エンドルフィンに代表される内因性オピオイドペプチドは、フェンタニルと同様、 μ オピオイド受容体の細胞内

陥入を引き起こしやすいことが知られている。このような知見から、結合部位が類似している β -エンドルフィンとフェンタニルとの相互作用により、 μ オピオイド受容体の再感作が抑制される可能性が推察される。このように、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンは、同じ μ オピオイド受容体に結合するにもかかわらず、まったく異なる μ オピオイド受容体を介した応答を起こすことが明らかとなった。これは、先述した μ オピオイド受容体の多機能性を示す結果でもあり、また、個々の μ オピオイド受容体作動薬に固有の細胞内シグナルがあるといった「ligand-biased efficacy」説を強く支持する現象である(図1)。

本研究結果を踏まえると、疼痛コントロールの際、フェンタニルの過剰投与には十分な注意が必要であると考えられる。しかしながら、これはフェンタニルが臨床ですぐ効きにくくなるという解釈ではなく、あくまでも疼痛コントロールをきちんと行う必要性を訴える基礎研究における現象であることをご留意いただきたい。フェンタニルは、モルヒネと比較して100倍程度強力な鎮痛作用を有しているが、その便秘作用はモルヒネよりも軽度であることが知られており、がん疼痛治療において有用な選択肢の一つであることは疑う余地はないであろう。また、本稿で示した μ 受容体の脱感作が細胞内の Ca^{2+} 濃度依存的に活性調節を受けるPKCなどによって媒介されることを考えれば、がん疼痛治療においてフェンタニルを使用する際に、NMDA受容体拮抗薬や Ca^{2+} チャネル拮抗薬

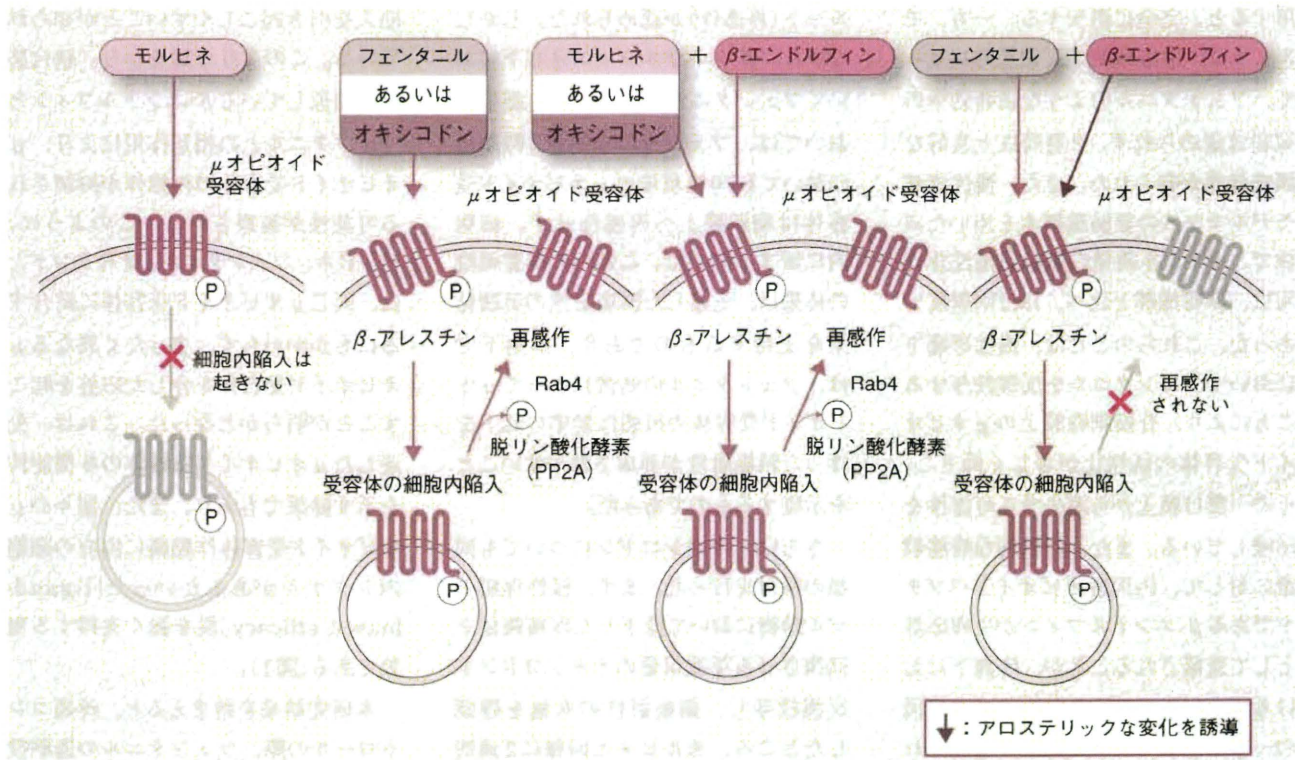


図1 「ligand-biased efficacy」仮説に基づいた μ オピオイド受容体の多機能性(バインクリニク 2008; 29: S305 図1より改変引用)

モルヒネ、フェンタニルあるいはオキシコドンの μ オピオイド受容体に対する修飾の相違を模式化した。
 (左)モルヒネは μ オピオイド受容体の細胞内陥入をほとんど起こさない。
 (左中)フェンタニルあるいはオキシコドンの処置により、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入が認められ、その後、すみやかに μ オピオイド受容体の細胞膜上へのリクルート(再感作)が認められる。

(右中) β -エンドルフィン存在下、モルヒネあるいはオキシコドンを処置すると、 μ オピオイド受容体の細胞内陥入が認められ、その後、 μ オピオイド受容体の細胞膜上への再感作が認められる。
 (右) β -エンドルフィン存在下、フェンタニルを処置すると、 μ オピオイド受容体は細胞膜上へ再感作せず、細胞内に留まっている。

を鎮痛補助薬として用いることで、鎮痛耐性の形成を軽減させ、より良好な疼痛コントロールが可能になると予想される。実際に、筆者らはNMDA受容体拮抗薬であり、脳梗塞後遺症ならびに脳出血後遺症に伴うめまいの改善薬であるイフェンプロジルが、フェンタニルの鎮痛効果を増強し、さらにその鎮痛耐性形成を抑制する可能性を見出している。これらのデータについては、今後発表される予定である

著者らの研究報告を参考にして頂きたい。

二量体化 μ オピオイド受容体の存在とその意義

近年、いくつかのGPCR受容体は、受容体同士がヘテロ二量体を形成し、その二量体は単独の受容体と異なる薬理学的特性を示すことが明らかにされ

ている。また、これまでの研究から、 μ - δ 二量体化オピオイド受容体がオピオイドによる耐性形成や細胞内陥入に一部関与している可能性が示唆されている。そこで次に、培養細胞に蛍光蛋白を融合させた μ および δ オピオイド受容体を発現させ、 β -エンドルフィン存在下でのモルヒネあるいはフェンタニル処置による μ - δ 二量体化オピオイド受容体の細胞内移行について検討を行った。その結果、 β -エンド

ルフィン存在下においてモルヒネあるいはフェンタニル処置により、 μ - δ 二量体化オピオイド受容体の細胞内移行が認められた。しかしながら、前述の結果とは異なり、モルヒネと同様にフェンタニル処置3時間後において μ - δ 二量体化オピオイド受容体の細胞膜上への再感作が認められた。こうした事実は、 β -エンドルフィン存在下においては、フェンタニルによって μ オピオイド受容体が刺激されると、単量体 μ オピオイド受容体の多くが細胞内へ移行し、長時間細胞内に留まってしまうが、 μ - δ 二量体化オピオイド受容体は、そのほとんどが短時間で膜上にリクルートされることを示している。

そこで、このリクルート型 μ オピオイド受容体によって、他のオピオイド、例えばモルヒネが十分な内活性を生じる可能性を想定し、フェンタニル鎮痛耐性マウスにモルヒネ単回投与して、鎮痛効果を測定した。その結果、通常モルヒネ除痛用量より高用量が必要ではあるものの、十分な除痛すなわち鎮痛効果が得られた。さらに、慢性疼痛下にフェンタニルを慢性投与したマウスの脊髄膜標本におけるモルヒネ誘発G蛋白質活性化作用を検討したところ、モルヒネ誘発G蛋白質活性化作用の反応曲線は、右にシフトしていたものの、十分な最大反応が得られた。こうした一連の結果から、フェンタニル耐性時においても、モルヒネは μ - δ 二量体化オピオイド受容体を介して十分な鎮痛効果を示す可能性が推察される。これは、同種受容体に作用する作動薬間での交差耐性の形成という従来の概念を覆す仮説であるものの、

「ligand-biased efficacy」説に基づいた μ オピオイド受容体機能の多様性(図1)を背景に考えた場合、むしろ臨床現場でのオピオイド・ローテーションの有用性を説明することができる重要なエビデンスであるかもしれない。

神経障害性疼痛に対するオキシコドンとモルヒネの有効性：活性代謝物M-6-Gに仲介されるモルヒネ鎮痛効果の独自性

最近、臨床において、非がん性疾患による神経障害性疼痛に対するオキシコドンの有用性が報告されるようになってきた。先述したように、オキシコドンは、フェンタニルやモルヒネとは異なった μ オピオイド受容体活性様式を有する。最近の筆者らの基礎研究の成果から、オキシコドンは δ オピオイド受容体ならびに κ オピオイド受容体にはほとんど結合せず、 μ オピオイド受容体にのみ高い結合親和性を有することが改めて明らかとなった⁷⁾。すなわち、オキシコドンの鎮痛作用発現には μ オピオイド受容体の活性化が不可欠である。そこで、筆者らは、神経障害性疼痛の動物モデルを作製し、神経障害性疼痛下におけるモルヒネ、フェンタニルおよびオキシコドンの鎮痛効果について比較検討した。その結果、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛モデルでは、モルヒネの皮下投与による鎮痛効果は有意に減弱したが、フェンタニルやオキシコドンを皮下投与してもそれらの鎮痛効果の減弱は認められなかった⁷⁾。また、がん細胞を

動物に移植し、その増殖および浸潤により骨破壊由来の局所性神経障害を誘導して、がん性神経障害性疼痛モデルを確立した。このモデルを使用して各種オピオイドの鎮痛効果を比較した結果、モルヒネやフェンタニルに比べ、運動障害などの症状を伴わない用量でオキシコドンは十分な除痛効果を示した。これらのことは、神経障害性疼痛に対してオキシコドンが有効である可能性を示唆するものである。次に筆者らは、神経障害性疼痛下において、モルヒネを脳室内あるいは髄腔内へ直接投与し、その鎮痛効果を測定した。その結果、モルヒネの皮下投与の結果とは異なり、神経障害性疼痛下においてもモルヒネの脳室内あるいは髄腔内投与による鎮痛作用は、正常動物と同等であることが明らかとなった⁷⁾。

モルヒネは、その約70%が肝臓でM-6-GやM-3-Gに代謝され、特にM-6-Gはモルヒネよりも強い鎮痛作用を示すことが知られている。また、中枢ではモルヒネはほとんど代謝を受けないことから、筆者らは、神経障害性疼痛下においては、モルヒネの活性代謝物であるM-6-Gによる鎮痛効果が減弱している可能性を想定し、神経障害性疼痛モデルにおけるM-6-Gの鎮痛作用ならびにM-6-GによるG蛋白質活性化能について検討した。その結果、神経障害性疼痛モデルにおいては、M-6-Gの皮下投与ならびに髄腔内投与による鎮痛効果が著明に減弱した。さらに、神経障害性疼痛モデルの脊髄膜標本におけるM-6-GによるG蛋白質活性化作用が著しく減弱していることが確認された。また、これらのM-6-Gによる効