

おわりに

現在日本では、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルという三つの強オピオイドが使用可能です。どの薬剤を使用するかは医療者の決定に委ねられます。それぞれの薬剤の特性を知ったうえで選択し、痛みが安定するまでは注意深く観察しながらなるべく短い時間でタイトレーションすることを心掛けてください。

文献

- 1) Kaiko. RF. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin. Pharmacol. Ther. 59. 1996. 52-61.



がん疼痛治療の最新情報



服部 政治

9. 突出痛の治療・対策

Hattori Seiji
服部 政治
Nanamatsu Kyoko
七松 恭子

Sano Hiromi
佐野 博美
Yokota Miyuki
横田 美幸*

Igarashi Tae
五十嵐 妙

Takarada Junko
寶田 潤子

*がん研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

はじめに

突出痛(breakthrough pain)は、持続する痛みを超えて出現する痛みの総称である。大きく3つに分ける(表1)と、①体動時の痛み(咳、荷重、体位変換など)、②鎮痛薬の効力が下がることによって起こる痛みの増強(徐放性製剤の効果継続時間の不足)、そして③特発性の痛みの増強が含まれる¹⁾。

がん性疼痛に対するオピオイド使用の原則は、徐放性製剤+速放性製剤の投与の組み合わせであり、持続痛を取り除きながら、時折襲ってくる激しい突出痛に対処するというものである。

本稿では、内服薬を使用した場合、注射薬を使用した場合の突出痛について概要を述べる。

突出痛の予防の重要性

世界保健機関(WHO)は、1996年に腫瘍に伴う痛みに対する投薬による治療指針の大要を示し、その中に「突出痛を治療すること」と明記している(表2)²⁾。

がん性疼痛では、持続する痛みを取り除いたとしても、いつ襲ってくるかわからない突出痛を放置すると、患者のactivity of daily living(ADL)の障害をもたらしてしまう。突出痛に対する恐怖は、健全な日常生活を妨げるだけでなく病変の進行を患者に疑わせ、精神的にも負の影響を及ぼしてしまう。結果として身体の健康を維持することができなくなり、がんそのものの治療さえもできなくなる可能性がある。

このように、がんに伴う痛みをすべて除去すること

表1 突出痛

① 体動時の痛み	咳、立ち上がり、体位変換、嚔下時痛など
② 鎮痛効果の低下	徐放性製剤の効果継続時間の不足など
③ 原因不明の痛みの増強	波のように痛みが反復、病状の変化によるものなど

表2 がん疼痛に対する薬学的アプローチ

Pharmacologic strategies for the control of tumor pain

Select the appropriate analgesic drug
Prescribe the appropriate dose of that drug
Administer the drug by the appropriate route
Schedule the appropriate dosing interval
Prevent persistent pain and treat breakthrough pain
Titrate the dose of drug aggressively
Prevent, anticipate, and manage drug side effects

(文献2より引用)

を目標にして疼痛管理を行う上で、突出痛対策は大きな意味をもっている。

突出痛に使用される薬剤と投与方法

突出痛は、急激に強くなる痛みの総称であることから、それに対する鎮痛薬は「すばやく効く」ことが必要条件である。すばやく効くかどうかは、その薬剤特性と投与経路が関係してくる。

表3に、本邦で使用できるオピオイド製剤を示す。表中の速放性製剤が、内服・口腔粘膜用剤として主に

表3 本邦で発売されているオピオイド

	トラマドール [®]	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放薬 (経口・貼付薬)	トラマール [®] Cp (6時間ごと)	MSコンチン [®] Tab ビーガード [®] Tab パシーフ [®] Cp カディアン [®] モルベス [®] 細粒 MSツワイスロン [®]	オキシコンチン [®] Tab	フェントス [®] テープ (1日貼付) ワンデュロ [®] パッチ (1日貼付) デュロテップ [®] MT パッチ(3日貼付)
速放性製剤	トラマール [®] Cp (頓用)	オプソ [®] 内服液 モルヒネ塩酸塩 Tab モルヒネ塩酸塩末	オキノーム [®] 散	アクレフ [®] 口腔粘膜 吸収薬
坐薬		アンベック [®] 坐薬		
注射薬	トラマール [®] 注	モルヒネ注 アンベック [®] 注	オキシコドン注 (未発売)	フェンタニル注

*：トラマドールは麻薬指定されていないが、WHO 3段階除痛ラダー Step 2の弱オピオイドに位置づけられているので表中に追加した。

Tab：錠剤、Cp：カプセル。

突出痛に使用される。前述(表1)の②や③の痛みによく使用されるが、瞬間的な痛みには効果が乏しい。

経口ができない場合は、モルヒネの坐剤で代用することもあるが、1日に5回以下くらいで使用する場合に限られる。同じく経口ができない場合は、経皮吸収型フェンタニル貼付薬にフェンタニル口腔粘膜溶解で対処するか、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン(未発売)の注射薬を用いて、皮下注射または静脈内投与で対処する。

前述①の瞬間的に起こる痛みには、経口製剤では間に合わないことが多い。この場合、“先取り鎮痛”として、動作(トイレ、洗面、散歩など)が予定されている場合には、15～30分前にレスキューを内服するというのも1つの対処法である。しかしながら、唾を飲み込む、咳をする、寝返りを打つなどの動作は、予測できるものではないので先取り鎮痛はできない。そのため、少しでも早く鎮痛効果が現れることを期待して注射薬を使用することとなる。しかしながら、注射薬を使用しても2～3分は効果発現までに時間がかかることを考えると、万全とはいえないが、オピオイド注射薬が既存の鎮痛薬の中では最も早い効果発現が期待できること、追加投与がしやすいことなどの理由で使用されている。

注射薬を使用する場合は、patient controlled analgesia(PCA)の機械型ポンプを使用することが望ましい。この機器は持続投与量、レスキュー投与量(突出痛対

策)、ロックアウト時間(過量防止機能)の設定が可能であり、患者の痛みのパターンに合わせて用量を設定することができる³⁾。一般的に使用されているディスプレイ型のPCAポンプは、用量の設定が自由ではないので、がん性疼痛への使用はあまり推奨できない。

突出痛に使用される薬剤

1. トラマドール

トラマドールは、WHO 3段階除痛ラダー Step 2の弱オピオイドに分類される。本邦では2010年に内服薬が発売されたばかりで、その使用頻度は不明だが、世界的には古くからがん性疼痛、術後鎮痛、非がん性慢性疼痛に使用されている薬剤である。トラマドール自体はセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を有し、その代謝産物は μ (ミュー)受容体に作用することで鎮痛効果を発揮する。その特徴的作用から、神経障害性疼痛への有効性^{4,5)}や、オピオイドと併用することによるオピオイド必要量の減量が可能との報告⁶⁾もある。T_{1/2}は6時間前後、T_{max}は1～2時間である。

現在、本邦では徐放性製剤はないため、持続痛で使用する場合は6時間毎投与で行い、突出痛に対するレスキューとしての使用も可能である。レスキューとしての1回使用量は、1日投与量の1/8～1/4量を目安とする。日本での使用上限は400 mg/日とされている。

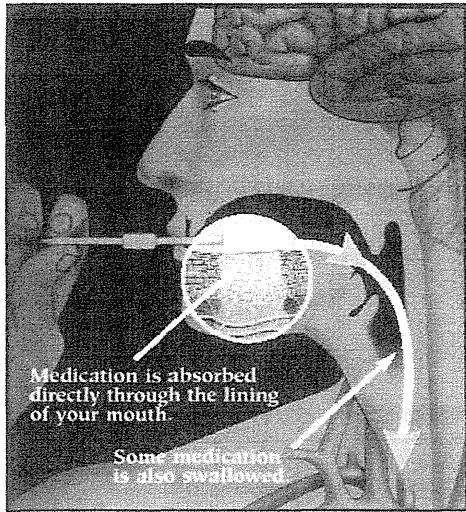


図1 フェンタニル口腔粘膜吸収剤の形状
(海外商品名：写真はActiq400 µg)

臨床ポイント：トラマール[®]カプセルのレスキューは25 mg/回で開始して漸増すると良い(持続痛ではトラマール[®]カプセル100 mg 日、分4、6時間ごとで開始)。

2. モルヒネ塩酸塩

最も臨床使用された歴史の長いオピオイドであるため、多くの製剤が発売されている(表3)。薬剤特性については、前項オピオイドを参照されたい。

速放性製剤としてはオプソ[®]内服液の使用頻度が高い。必要量が多くなった場合は、モルヒネ塩酸塩またはモルヒネ水として処方する。

突出痛に対するレスキュー量は、モルヒネ1日使用量の1/6を目安とする。フェンタニル貼付薬を使用している患者で、レスキューにモルヒネを使用している場合は、フェンタニル投与量のモルヒネ換算1日量からレスキュー量を決定する。持続的な痛みが軽度で、突出痛が強い場合にはこの限りではなく、1/4~1/2量を使用することもある。また、例えば徐放性製剤が400 mg 日を超える例では、1回のレスキュー量が60 mgを超え、オプソ[®]内服液(5 mg, 10 mg製剤)では疼痛時に6包以上飲むこととなるため、モルヒネ水などに変更した方が良いでしょう。

臨床ポイント：モルヒネ原末はとても苦いので、突出痛に対してなるべく使用しやすくするためにも、レスキューはなるべくオプソ[®]内服液で開始することが推奨される(オプソ[®]の味が苦手な患者を除く)。

3. オキシコドン

2004年にオキシコドン[®]錠が日本で発売され、いまでは内服オピオイドの主流とっていいであろう。多くのがん疼痛患者がオキシコドン[®]を使用し、レスキューにオキノーム[®]散(25 mg, 5 mg, 10 mg製剤)を使用している。オキノーム[®]の効果持続時間は6時間前後であるため、短時間で追加のレスキューを必要とした場合は、持続痛の増強を疑ってオキシコドン[®]とオキノーム[®]両方の投与量を増量する。

オキノーム[®]の1回使用量は、オキシコドン[®]使用量の1/8~1/4量を目安とする。

臨床ポイント：錠剤が飲めない患者(胃管胃瘻など)では、オキノーム[®]を6時間ごとに投与することでオキシコドン[®]と同等の効果を期待できる。

4. フェンタニル

手術麻酔の鎮痛薬として1980年代から使用されているが、がん性疼痛に対して使用されるようになったのは、経皮吸収型製剤として2002年のデュロテップ[®]パッチが発売されてからである。その後、デュロテップ[®]MTパッチ、1日貼付型としてフェントス[®]テープ、ワンデュロ[®]パッチが発売されている。フェンタニル使用時のレスキュー製剤は注射薬しかなかったため、オキシコドン、モルヒネの速放性製剤が使用されてきた。2011年現在、アクレフ[®]という口腔内粘膜吸収薬が発売され、経皮吸収型フェンタニル貼付薬を使用している患者にも、フェンタニルでレスキューが行えるようになる(まもなく発売予定)。海外では、1990年代からActiqという名で発売されており⁷⁾、疼痛時に口腔粘膜に擦りつけて溶解させ、粘膜吸収させることで素早い効果発現をもたらす製剤である(図1)。

ただし、フェンタニル速放性製剤アクレフ[®]はこれまでのレスキュー量の決め方と異なり、その1回投与量は貼付薬で使用している量とは関係ない。貼付薬で使用している量にかかわらず、200 µgから開始してタイトレーションしていかななくてはならない。製剤には200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µgがある。

臨床ポイント：アクレフ[®]はこれまでのレスキュー使用量の決め方とは異なるため、必ず添付文書に従うようにする。例えば、フェンタニル貼付薬100 µg/hr(フェントス[®]テープ8 mg, デュロテップ[®]MTパッチ16.8 mg)の患者のモルヒネレスキュー量は40 mg/回であるが、アクレフ[®]を使用する場合は、200 µgを使用して、鎮痛効果不十分であれば200 µgを追加、次回から400 µgとするなど、タイトレーションをしていく。



図2 Patient controlled analgesia(PCA)ポンプ：JMS社製 i-fusor PLUS

<主な設定項目>

持続投与量： xx mL/hr.

レスキュー投与量： xx mL/回.

ロックアウト時間： xx 分.

表4 静脈内オピオイドPCA：初期設定量

	薬液濃度	持続投与量 (mL/hr)	レスキュー量 (mL/回)	ロックアウト 時間(分)
モルヒネ	1 mg/mL	1	1	10
フェンタニル	10 µg/mL	1	1	10

年齢、全身状態によって適宜調整する。

末梢点滴からの場合は、濃度を薄めて投与量を多くする(モルヒネ 0.5 mg/mL で 2 mL/hr など)。

表5 皮下投与オピオイドPCA：初期設定量

	薬液濃度	持続投与量 (mL/hr)	レスキュー量 (mL/回)	ロックアウト 時間(分)
モルヒネ	10 mg/mL	0.1	0.1	15
フェンタニル	50 µg/mL	0.2	0.2	15

年齢、全身状態によって適宜調整する。

フェンタニルは濃度が薄いため、皮下投与で 50 µg/hr を超えると皮下投与は困難となる。

5. オピオイド注射薬の使用(patient controlled analgesia : PCA)

前述の突出痛の分類(表1)で、②と③は比較的緩徐に増強するものであり、上記の内服薬で対処できることが多い。しかしながら、①のように瞬発的な痛み、または反復する突出痛に対しては注射薬を使用して、なるべく早く薬剤の鎮痛効果が現れるようにしてはならない。それには患者自身でレスキュー投与が可能な方法を選択する必要がある。

PCAポンプにはいくつかあるが、図2にがん研究会有明病院で使用しているPCAポンプを参考までに示す。

PCAポンプを使用すると、持続投与量(mL/hr)を設

定した上でレスキュー量も調節できる。ほとんどのPCAポンプにレスキュー用のボタンが付属し、患者が痛みを感じると同時にボタンを押すことでボーラス投与が可能となる。患者にその操作を任せる利点は、痛みを感じ取った際、または痛みが出現する予兆があった場合にすぐに対応できる点にある。一方で、レスキューボタンを押しすぎることによる過量投与の危険性もあるが、それはロックアウト時間を設定することで予防できる。表4、表5に静脈内・皮下投与する場合のモルヒネとフェンタニルの初期設定量を示す。レスキュー量の基本は、いずれも持続投与量の1時間量/回である。内服からの変更の場合、モルヒネ換算で1日内服量の1/3~1/2量を、フェンタニル貼付剤から

はそのままの1日投与量を目安にする。

●●●● ● 突出痛の中でも管理困難な病状

1. 骨転移痛

骨は体のすべてを支持する役割があり、脆弱となっている骨転移部に荷重がかかることで起こる痛みは激烈であり、かつその出現は瞬間的に起こる。転移性骨腫瘍による骨破壊、病的骨折は、その部位の痛みだけでなく脊髄や神経根の圧迫によって激しい痛みをもたらすことも少なくない。いまなお、骨転移に伴う突出痛への鎮痛法は確立していない。今できる鎮痛薬の投与方法、放射線照射などの原疾患への治療を駆使するしかないのが現状である⁸⁾。

2. 骨髄移植や放射線照射による口腔粘膜炎、嚥下時痛

粘膜炎、口内炎によって引き起こされる突出痛には個人差が大きい。コントロール困難なことが多い。瞬間的な痛みとそれに引き続いて起こる短時間の激痛には、オピオイドの静脈内投与が最も効果的であろう。PCAを用いた場合は、持続投与量を低用量とし、突出する痛みを軽減するレスキュー投与量を患者個々に合わせて設定(タイトレーション)する。ロックアウト時間以内に追加投与を希望する場合に、持続投与量を増量する⁹⁾。多くは粘膜の炎症が治まると同時に痛みが軽減するので、痛みが強い時期だけ静脈内PCAを使用すれば良い。

●●●● ● ま と め

突出痛を放置すると、患者は時折襲ってくる激しい痛みに苛まれた状態となり、原疾患の治療さえまもなくなくなる。薬剤を使用した突出痛対策には限界があり、原疾患あるいは原病態の治療がその解決策となることも少なくない。例えば、腫瘍が増大しはじめて起こる突出痛に、TAE(肝動脈塞栓術)やRFA(ラジオ波焼灼療法)などで腫瘍の増大を抑えることで軽減できることもある。椎体に転移し圧迫骨折を起こしかけている患者では、椎体形成術もその治療手段となる。また、肛門部の痛みのために排便ができず蠕動痛が激しいのならば、神経ブロック(神経破壊薬)を行って肛門

部の痛みを取り除けば解決し、骨盤腔内の腫瘍で間欠的痛みが出現する場合には、内臓神経ブロック^{10,11)}や脊髄鎮痛法¹²⁾によって痛みの求心刺激を抑えることで解決することもある。

昨今オピオイド鎮痛薬の種類も豊富となったため、鎮痛薬を使用して突出痛に対処することが多くの患者で可能となった。しかしながら、突出痛が起こる原因や病態を「治療する」方法を絶えず考えることを忘れないようにしてほしい。

●●●● ● 文 献

- 1) Chapter 2: Pain terms and Taxonomies of Pain. Bonica's Management of Pain, fourth edition. LWW, 2010; pp. 15-16.
- 2) World Health Organization: Cancer Pain Relief With a Guide to Opioid Availability. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
- 3) 服部政治, 奥田健太郎, 山本一嗣ほか: 癌性疼痛管理におけるiv morphine PCAの使用法. Pharma Medica 2003; 21: 143-149.
- 4) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998; 50: 1842-1846.
- 5) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. Pain 1999; 83: 85-90.
- 6) Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, et al: Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTs and tramadol. Pain Pract 2007; 7: 307-312.
- 7) Mystakidou K, Tsilika E, Tsias M, et al: Oral transmucosal fentanyl citrate in cancer pain management: a practical application of nanotechnology. Int J Nanomedicine 2007; 2: 49-54.
- 8) Slatkin N: Cancer-related pain and its pharmacologic management in the patient with bone metastasis. J Support Oncol 2006; 4(2 Suppl 1): 15-21.
- 9) Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M, et al: Break-through pain in children with cancer. J Pain Symptom Manage 2007; 34: 209-216.
- 10) 服部政治, 佐野博美, 田中清高ほか: 病態別鎮痛法-骨盤腔内悪性腫瘍による疼痛に対する鎮痛法. ペインクリニック 2010; 31(別冊春号): s179-s189.
- 11) 服部政治, 佐野博美, 大里彰二郎ほか: 難治性癌性疼痛の治療-脊髄鎮痛法, 整形外科 2010; 61: 949-954.
- 12) 服部政治, 佐野博美, 田中清高ほか: 脊髄くも膜下モルヒネ投与方法. 麻酔 2009; 58: 1384-1392.

がん性疼痛におけるオピオイド

公益財団法人がん研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

服部政治・五十嵐 妙・竇田潤子・佐野博美・大島 勉・横田美幸

Opioids in cancer pain management

Opioid is golden standard medication for treating cancer pain. Manufacturers had provided many kinds of drug preparation in order to ease cancer pain treatment. Oral, suppository, transdermal and injections. This paper will outline current status of opioid preparation in Japan.

がん性疼痛管理でオピオイド製剤はその主軸になる。多くの製薬会社がオピオイドの製剤開発を進めてきた。経口、座薬、経皮吸収、注射薬などが豊富になったことでがん疼痛患者の治療も随分と楽になった。本項では、現在日本で使用されているオピオイド製剤の特徴について概説する。

Seiji Hattori · Tae Igarashi · Junko Takarada · Hiromi Sano · Tsutomu Oshima · Miyuki Yokota*

Key words : opioid analgesic, cancer pain, morphine, oxycodone, fentanyl

1986年に世界保健機関(WHO)のがん疼痛管理指針¹⁾が示されてから四半世紀が経った。いまではがん疼痛管理に数多くのオピオイドとその製剤が世界中で使用されている。

WHOの啓蒙によってがん疼痛患者の85~95%の患者が痛みを軽減することが可能と報告されている²⁾。そこにオピオイド製剤のDDSの発達、製剤の工夫が担った役割は大きい。オピオイド以外の鎮痛薬も開発されているが、やはりがん疼痛管理のゴールドスタンダードは医療用麻薬、オピオイドである。本邦でもモルヒネのほか、オキシコドン、フェンタニルが相次いで発売され、臨床で広く使用されている。また、トラマドール(麻薬指定されていない)や現在臨床治験中のメサドン、タベンタドールも今後のがん性疼痛管理の一躍を担っていくにちがいない。

鎮痛薬のdrug delivery system(DDS)としては、その投与経路、製剤化(徐放製剤など)、そして痛みの動態に合わせた投与方法などが工夫されてきている。本稿では、がん性疼痛におけるオピオイドをDDSの視点から考えてみる。オピオイドの投与経路については他稿に譲り、ここでは現在日本で使用されている経口剤、坐剤、経皮吸収剤、注射剤など

表1 日本で使用されている強オピオイド製剤

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放剤	24時間製剤 ビーガード(錠) パシーフ (カプセル) カディアン (スティック 粒・カプセル)	—	24時間製剤 フェントス テープ ワンデュロ パッチ
	12時間製剤 MSコンチン(錠) モルベス(細粒) MSツワイスロン (カプセル)	オキシコンチン (錠)	72時間製剤 デュロテップ MTパッチ
速放剤	モルヒネ塩酸塩 (末・錠) オブソ(内服液)	オキノーム(散)	アクレフ口腔 粘膜吸収剤
坐剤	アンベック(坐剤)	—	—
注射剤	モルヒネ塩酸塩注(発売予定) アンベック(注)	—	フェンタニル 注

の剤形の特徴と臨床上的利点、そしてオピオイド注射薬の投与方法の二つについて概説する。

オピオイド製剤：製剤の工夫

現在、日本で使用されている強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルである。それぞれの製剤について表1に示す。

一部製剤のDDSとしての特性と臨床との関連

* Department of Anesthesiology and Pain Service, The Cancer Institute Hospital of JFCR

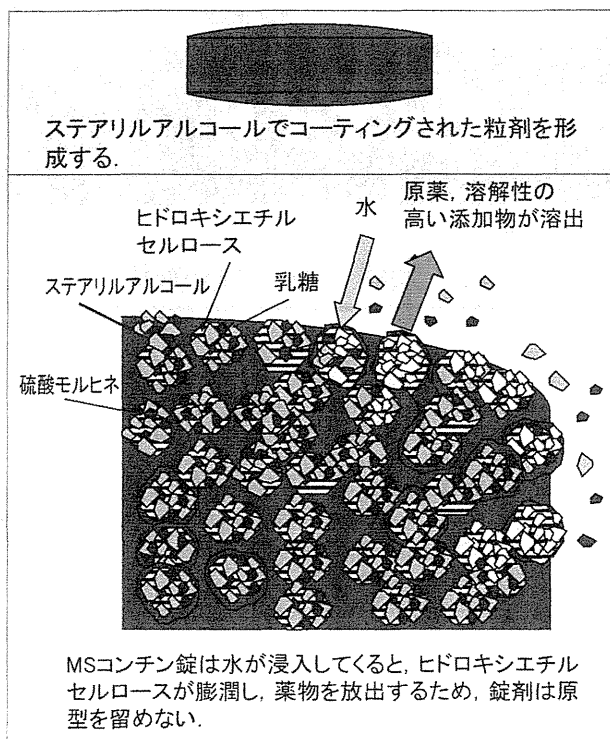


図1 MSコンチン錠

を、以下に簡単に紹介する。

1. MSコンチン³⁾(図1)

1989年に発売された日本初のモルヒネ徐放剤である。高級アルコールでコーティングした硫酸モルヒネ顆粒をワックス・セルロースマトリックス加工したことで12時間の徐放性をもたせた。それまでモルヒネ塩酸塩しかなかった日本のがん疼痛管理方法を大きく飛躍させた徐放剤の先駆者的な位置づけにあり、いまだに数多くの医師が好んで使用している。

2. カディアン(スティック粒・カプセル)(図2)

1999年に24時間徐放性を持つ硫酸モルヒネ製剤として発売された。スティック包装またはカプセル封入された直径1.0mm~1.7mmの粒であり、MSコンチンなどの錠剤を内服できない患者や胃腸からの注入を必要とする患者でもモルヒネ徐放剤を投与することが可能となった。

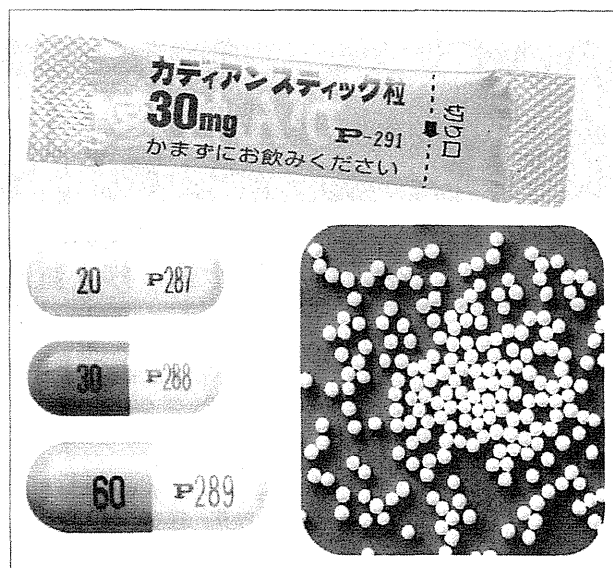


図2 カディアン(スティック粒, カプセル)

3. モルペス細粒(図3)

2001年に純国産として登場した12時間徐放性の細粒製剤である。その径は0.4mmでありながら一粒一粒がMSコンチンと同じ溶解方法で徐放性をもたらす。細径の経鼻胃管でも詰まることなく投与可能となった画期的な徐放剤である。また、ジェネリック薬として位置づけられており、他のモルヒネ徐放剤より安価である。

徐放剤のマイクロ化としては画期的な薬剤であるといえる。

4. ピーガード錠

2005年に米国ワトソン社の Diffusion Controlled Vesicle (DCV) 徐放化技術を取り入れて製剤化された国産の24時間徐放性を持つ硫酸モルヒネ製剤である。モルヒネ錠剤の中ではもっとも小さく内服しやすい。

本剤は高脂肪食の影響を受けるとされ、食前1時間、食後2時間は内服しないようにする必要がある。このことは他剤よりも使いにくい印象を与えるが1日1回投与であるため夕食2時間後または就寝前投与とすればよく臨床上問題となることはない。

5. パシーフカプセル(図4)

2006年、モルヒネ塩酸塩の速放性粒と徐放性粒を

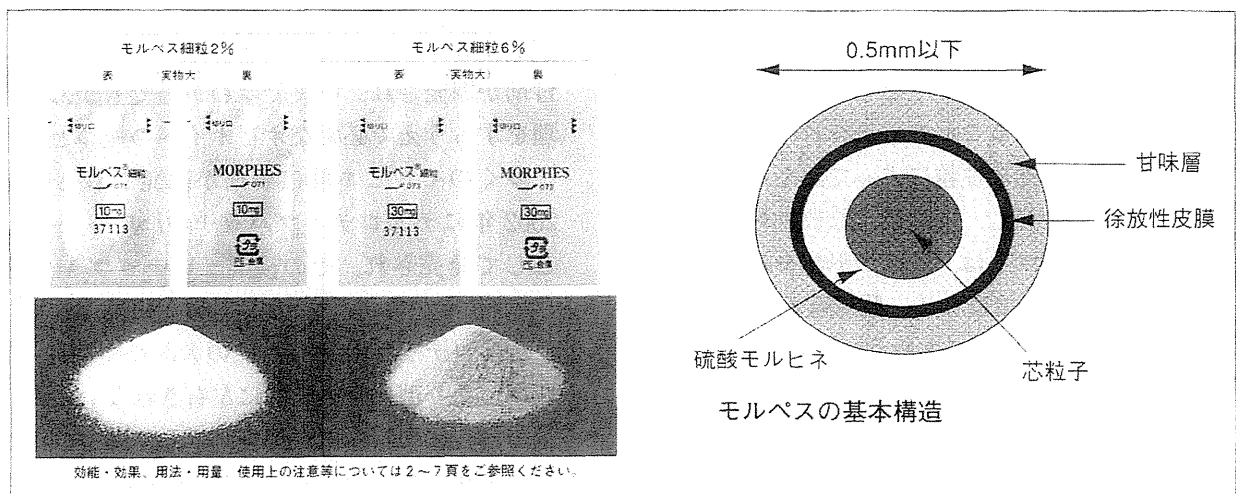


図3 モルペス細粒

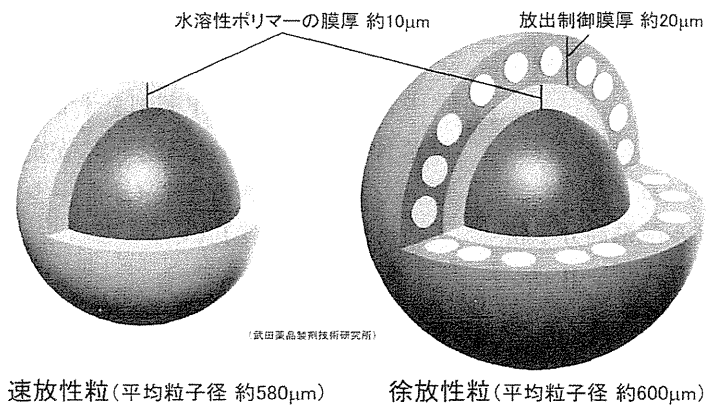


図4
バシーフカプセル
速放性粒および徐放性粒の
立体イメージと大きさ

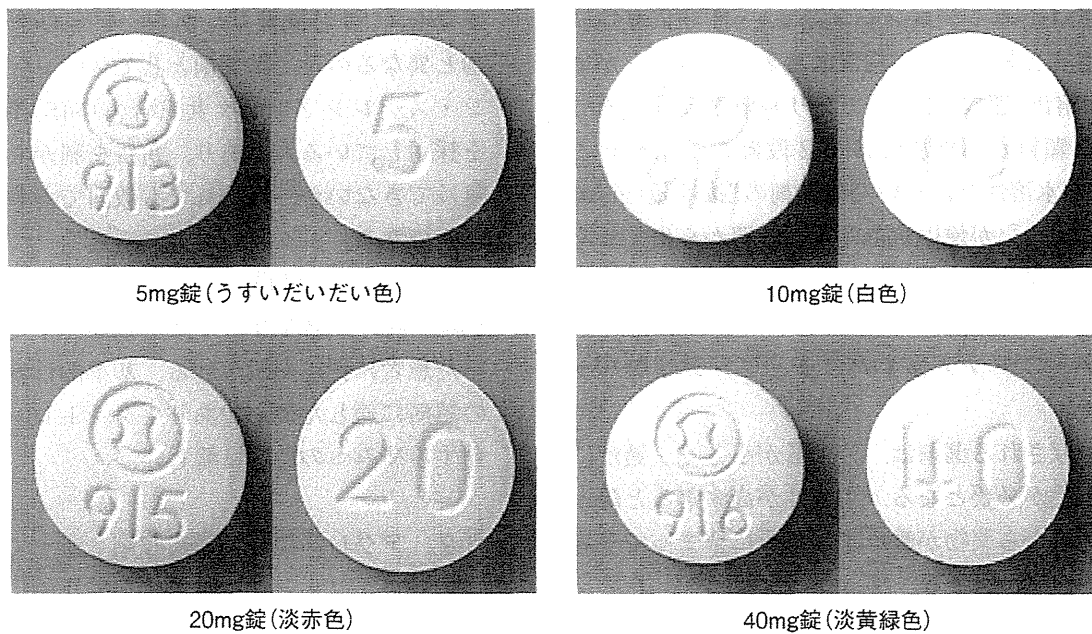


図5 オキシコンチン錠

カプセル充填した24時間製剤である。臨床の現場で、徐放製剤を投与した場合に血中濃度が有効濃度に達するまでに時間がかかり患者が定時投与のあいだで痛むことがあることの解決を目指した製剤である。内服すると速放性粒によって速やかにモルヒネの血中濃度が上昇し、その後、徐放性粒で安定させるというコンセプトは、製剤の形状や投与経路といったDDSの工夫ではなく、臨床症状に焦点を当てたDDSとっていいであろう。

速放性粒と徐放性粒の配合率は、2:8である。

6. オキシコンチン⁴⁾(図5)

2004年にオキシコドン徐放剤として発売された。それまでモルヒネ製剤とデュロテップパッチしかなかった臨床の現場に、新たな選択肢として登場した。いまでは内服オピオイドの第一選択薬となっているといえよう。

その徐放性の仕組みは速放性と徐放性を併せ持つアクロコンチンシステムを使用している。乳糖と配合したオキシコドン塩酸塩をアクリル酸系高分子膜(アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS)が包み、外殻はMSコンチンと同じ高級アルコール(ステアリルアルコール)を使用し、水に溶けやすいオキシコドンを、水に不溶な二重の被膜で覆って滲出をコントロールしている。

内服されたオキシコンチン錠は、pH非依存性に胃内で溶解し製剤表層に位置するオキシコドンが第1段階で溶出(速放性)し、アクリル酸系高分子膜で包まれた顆粒から徐放性に第2段階の溶出が起る。外殻が水溶性ではないため錠剤の“抜け殻(ghost pillともいう)”が便中または人工肛門から出てくることがある(図6)。

7. デュロテップMTパッチ, ワンデュロパッチ

経皮吸収される薬剤は、分子量が小さく、適度に高い脂溶性が必要となる。脂溶性が高すぎると疎水性の角質層から薬物が離れず、局所に留まって全身性に作用しなくなる。フェンタニルの分子量は336.47と有機化合物のなかでは小さく、分配係数 $P=717$ ($\log P=2.86$)である。これは経皮吸収される

ために適した小さい分子量で、かつ至適な脂溶性を有しており、その結果、経皮吸収型フェンタニル貼付剤が開発され、いまではわが国でもがん性疼痛管理をするうえで必要なオピオイドの一つとなった。

多くのモルヒネ経口製剤が開発されるなかで、2002年にデュロテップパッチ(リザーバータイプ)として発売され、その後デュロテップMTパッチ(マトリックスタイプ)として現在使用されている。

デュロテップMTパッチの大きな特性は、経皮吸収型であり消化管吸収能に左右されないこと、低用量では便秘の副作用がモルヒネ、オキシコドンにくらべて少ないこと、そして72時間貼付できるということである。また、2010年に適応拡大され、非がん性の慢性疼痛にも使用できるようになった。

ワンデュロパッチは、2010年に発売された同製剤の24時間型貼付剤である。その適応には制限があり、必ずオピオイド製剤をすでに使用していた患者に使用が限られる。基本的に安定した痛みの鎮痛に適した製剤であり、タイトレーションや変動する痛みへの使用は難しい。

8. フェントステープ(図7)

2010年に国産の経皮吸収型フェンタニルクエン酸塩貼付剤として発売された。その製剤の特性はデュロテップMTパッチと変わらないが、72時間ではなく24時間製剤である。デュロテップ系の製剤と異なるのは、粘着剤としてスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体(SIS)系基剤(図8)を採用している点であり、角質を剥がしにくく、推奨はできないが、剥がれても数回であれば再接着が可能である。

デュロテップMTパッチと同様に、その適応には制限があり、必ずオピオイド製剤をすでに使用していた患者に使用が限られる。基本的に安定した痛みの鎮痛に適した製剤であり、タイトレーションや変動する痛みへの使用は難しい。

9. アクレフ口腔粘膜吸収剤

2011年、フェンタニルクエン酸塩の口腔粘膜吸収剤が承認された。フェンタニルの速放製剤である。これまで経皮吸収型フェンタニル貼付剤を使用して



図 6
オキシコドン錠
水に不溶な 2 層の被覆による二相性の
アクロコドンシステム

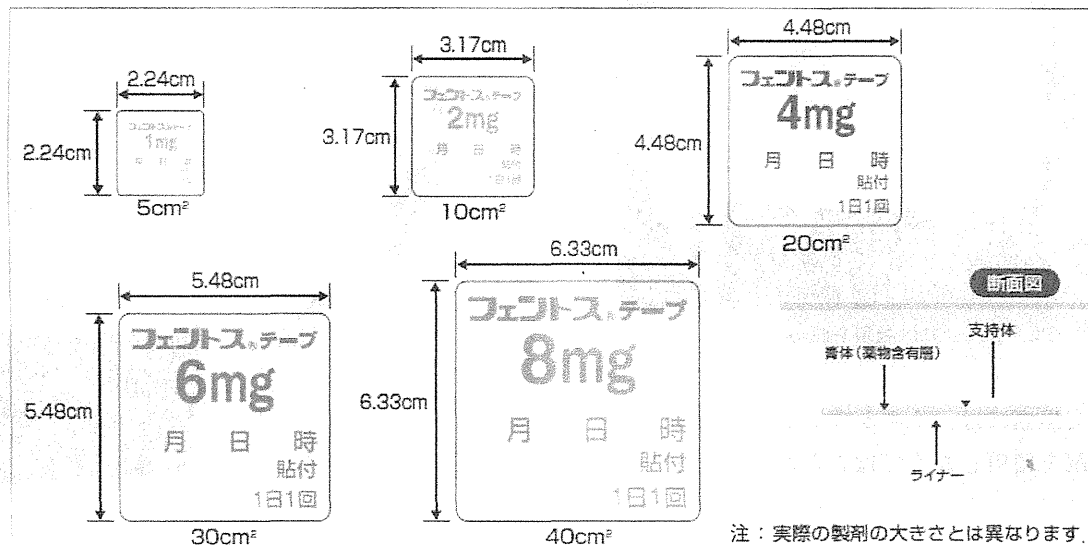


図 7 フェントステープの規格
外観・性状：白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。

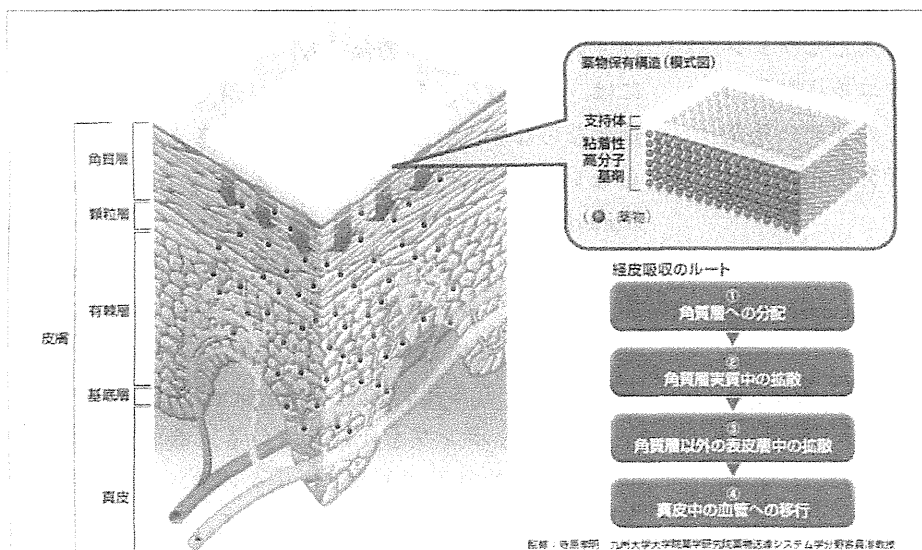


図 8
フェントステープの構造
主成分：スチレン・イソブレン・スチレン
ブロック共重合体(SIS)、ポリイソブチレン
(PIB)、粘着付与樹脂

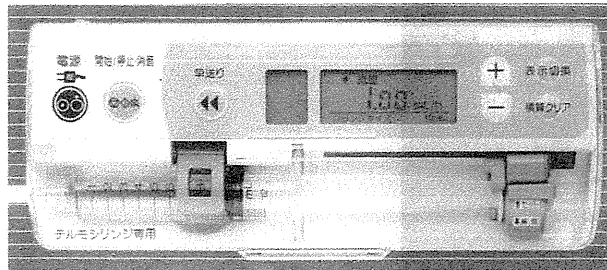


図9 テルモ社製テルフュージョンシリンジポンプ TE-361

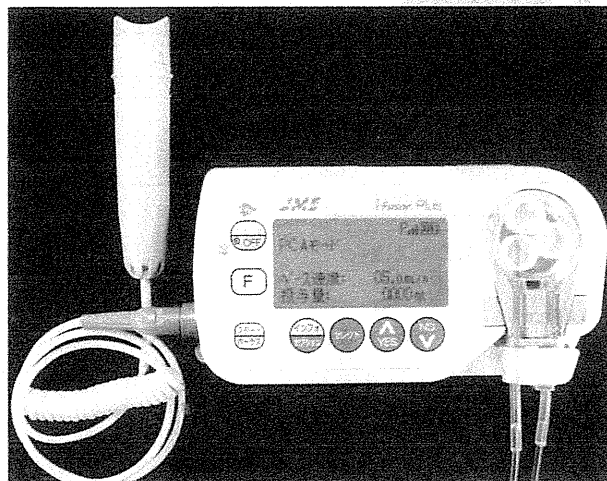


図10 PCA pump JMS社製 i-fusor PLUS

いる患者の突出痛には、オキシコドンまたはモルヒネの速放製剤を使用しなくてはならなかったが、アクレフの発売によってモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルのおのおので徐放製剤と速放製剤が揃うことになった。

フェンタニルは、脂溶性の高さや肝臓の初回通過効果でそのほとんどが代謝されてしまうことから、内服薬はつくられていない。突出痛に大してフェンタニルで迅速に対処するにはフェンタニル注射薬の静脈内か皮下投与しかなかったが、この製剤の発売により、簡単に口腔粘膜からの投与で突出痛への対処が可能となった。

オピオイド注射剤の投与方法

オピオイド注射薬の投与経路には、皮下、静脈内、硬膜外腔、脊髄くも膜下腔、脳室内がある。詳細は、鎮痛薬の投与経路の稿を参照いただきたい。ここでは、投与経路ではなく、投与方法の工夫について紹

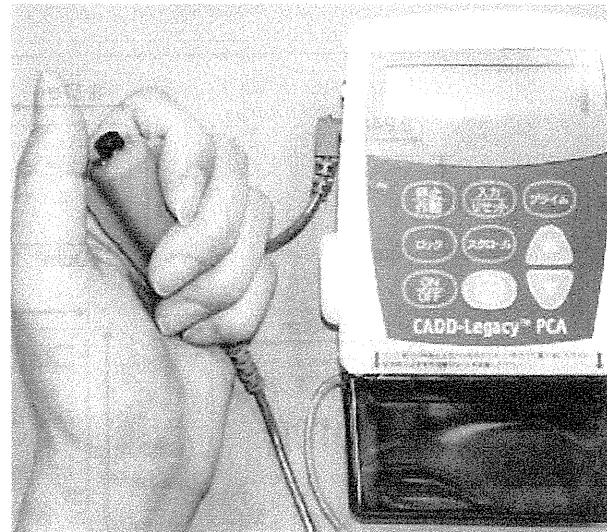
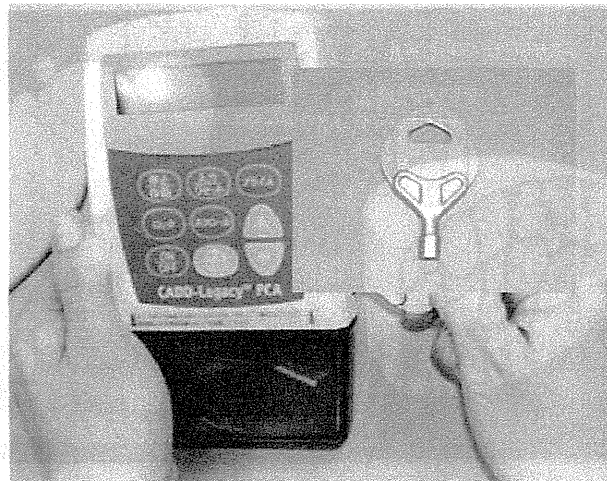


図11 Smiths社製 CADD Legacy 6300 PCA pump

介する。

がんの痛みには持続痛と突出痛があり、内服・貼布剤では前述のように徐放製剤と速放製剤を使い分けている。注射薬の場合でも同様の使い分けをするには、持続投与、レスキュー投与ができ、そして過量とならないような防止システムを考えなくてはならない。それを可能としているのが patient controlled analgesia (PCA) pump である^{5,6)}。数多くの PCA ポンプが発売されているが、がん研究会有明病院では、テルモ社製 テルフュージョンシリンジポンプ TE-361 (図9)と JMS 社製の i-fusor PLUS (図10)、スミス社製 CADD Legacy 6300 (図11)といった PCA ポンプを使用している。機能や最小投与速度に多少の差はあるが、基本設定は、持続投与量 (mL/hr)、レスキュー投与量 (mL/回)、ロックア

表2 Patient controlled analgesia (PCA)の基本的な三原則

Continuous dose (持続注入)mL/hr	持続痛に使用
Demand/rescue dose (レスキュー量)mL/回	突出痛や持続痛の増強に対して Bolus 投与する.
Lock out time Interval (投与間隔)	過量投与を防止するため, 1回レスキュー投与後に一定の時間内は追加投与ができないようにする設定

ウトタイム(分)で同じである(表2)⁷⁾.

従来, 注射薬を使用していた患者に突出痛が出現した場合や, 持続痛が増強する場合, ナースコールで看護師をよんでボラス投与の追加をしていた. 在宅ではほとんどコントロールは不可能であった. 上記の設定をされたPCAポンプの出現によって, がん疼痛患者に安全かつ迅速にオピオイド鎮痛薬を投与することを可能にした. 今後, さらにPCAポンプが普及すれば, 多くのがん疼痛患者が居宅に居ながら自身で疼痛コントロールが可能となるのである.

おわりに

DDSの発展にはナノテクノロジーが活用され,

抗がん剤, 分子標的薬剤などのDDSが飛躍的に進歩している. がん疼痛に関わるDDSはどちらかというと nano ではなく macro の世界であり, 既存の薬剤をどこに投与するか(脊髄くも膜下腔, 脳室など)に焦点が当てられている. この投与経路のDDSに製剤のナノテクノロジーDDSを組み合わせることによって, より侵襲の少ない, 効率の良い鎮痛法や鎮痛薬が開発されることを大いに期待している.

文 献

- 1) 世界保健機関編(武田文和訳): がんの痛みからの解放. WHO 方式がん疼痛治療法: オピオイド鎮痛薬の規制ガイド. 第2版. 金原出版. 1996.
- 2) Levy MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 335: 1124-1132. 1996.
- 3) 後藤玲子, 服部政治・他: 癌性疼痛管理におけるオピオイド鎮痛薬の使い方. *薬局* Vol. 55, No. 1, 2, 4, 6, 7: 2004.
- 4) Kaiko RF et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release Oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 59: 52-61. 1996.
- 5) Nolan MF, Wilson MC: Patient-Controlled analgesia: a method for the controlled self-administration of opioid pain medication. *Phys Ther* 75(5): 374-379. 1995.
- 6) 服部政治, 奥田健太郎, 山本一嗣・他: 癌性疼痛管理におけるIV morphine PCAの使用法. *Pharma Medica* 21(10): 143-149. 2003.
- 7) 服部政治: 特集ペインコントロールの現況. 癌性疼痛の治療. *Medicament News* 1770. 2003. p1-3

下肢悪性軟部腫瘍切離断術後の幻肢痛に 対してトラマドール塩酸塩が有効であった 3症例

症例報告

Clinical Report

五十嵐 妙^{1,2)}

服部 政治^{1,2)} 寶田 潤子^{1,2)}

佐野 博美^{1,2)} 横田 美幸¹⁾

¹⁾がん研究会 有明病院 麻酔科・ペインクリニック

²⁾がん治療支援緩和ケアチーム

要 旨

幻肢痛の治療には難渋することが多いが、悪性軟部腫瘍のため下肢の切離断術を行い、術後に幻肢痛を伴った患者にトラマドール塩酸塩を使用し、早期に改善が得られた患者3症例を経験したので報告する。3症例すべてで抗痙攣薬が無効であったため、トラマドールの静脈内または経口投与を行ったところ、幻肢痛の改善が認められた。

(ペインクリニック 32 : 1527-1532, 2011)

キーワード：幻肢痛, トラマドール, 悪性軟部腫瘍

はじめに

悪性軟部腫瘍の治療は外科的切除術が基本的治療であり、患肢の切離断術が行われる。切離断術後の患者の60~80%に幻肢痛を伴うといわれ¹⁾、難治性の慢性疼痛となることも少なくない。トラマドール塩酸塩（以下、トラマドール）はμオピオイド受容体を介する作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用、セロトニン再取り込み阻害作用を持つ鎮痛薬で、侵害受容性疼痛だけでなく神経障害性疼痛にも有効であると報告されている²⁾。日本では1978年から、注射剤（クリスピ注[®]、トラマール注[®]）が、がん性疼痛、術後疼痛への適応として使用され、2010年からは、経口剤ががん性疼痛治療薬と

して使用可能となっている。しかしながら、幻肢痛の治療にトラマドールを使用した報告は少ない^{3,4)}。今回われわれは、院内“がん治療支援緩和ケアチーム”（緩和ケアチーム）に依頼された悪性軟部腫瘍の下肢切離断術後の患者の幻肢痛にトラマドールを使用し、有効であった3症例を経験したので報告する。

I. 症 例

トラマドールが有効であった3症例の経過を以下に示す。各々の臨床経過を図1~図3に示す。

1) 症 例 1

50歳代、女性、身長149cm、体重40kg。

既往歴：高血圧、甲状腺機能低下症、高脂血症。

現病歴：右大腿線維肉腫に対し、全身麻酔下に右股関節切離断術が施行された。術後鎮痛法はフェンタニルを患者自己調節鎮痛法（patient-controlled analgesia : PCA）で12.5 μg/hr、疼

〈Clinical Report〉

3 cases of lower limb phantom pain successfully managed with tramadol

Tae Igarashi, et al

Department of Anesthesiology and Pain Service,
The Cancer Institute Hospital of JFCR

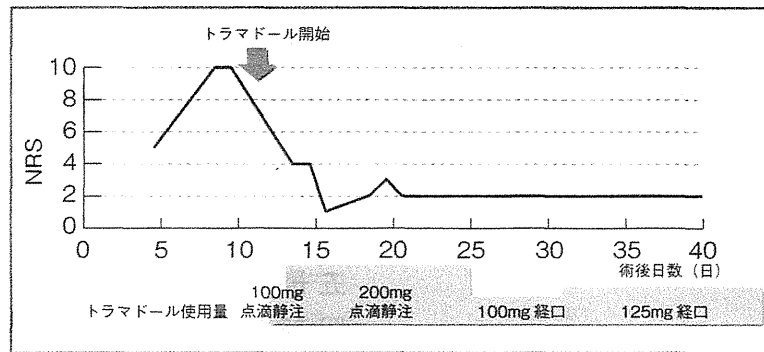


図1 症例1の経過

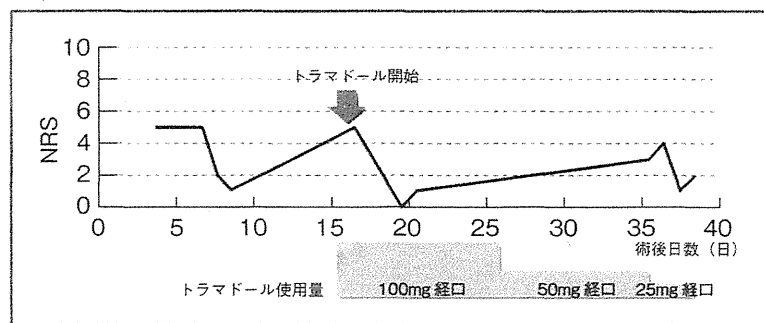


図2 症例2の経過

痛時 25 μ g/回、ロックアウト時間 10 分の設定で静脈内投与した。術後 1 日目よりロルノキシカム 24mg/日の内服を開始した。術後 3 日目より右膝の幻肢痛が出現したため、ガバペンチン 900mg/日の内服を開始し、フルルビプロフェンアキセチル 50mg の点滴静注も併用したが鎮痛効果はなかった。術後 7 日目にガバペンチンをプレガバリン 150mg/日に変更したが、数値評価スケール (numerical rating scale: NRS) 5~10/10 で推移し、幻肢痛による夜間睡眠障害もあった。

現 症：右切断肢の幻肢痛 (膝~下腿内側)、NRS 8/10。術前より存在した右膝腫瘍部の痛みに類似した痛みを訴えていた。プレガバリン内服による強い眠気があり増量できなかった。

緩和ケアチーム介入後の経過 (図 1)：術後 12 日目に、整形外科から当院緩和ケアチームに依頼があった。トラマドール 100mg を点滴静注したところ、NRS 8/10 から 4/10 へと疼

痛の著しい軽減が認められた。その翌日からトラマドール 200mg/日 (100mg ずつ 2 回/日) の点滴静注で疼痛コントロールが良好となった。術後 15, 16 日目にドキシソルビシンを用いた化学療法が行われ、軽度の吐き気があったが、重篤な副作用は認められなかった。術後 23 日目には眠気のためにプレガバリンを中止し、鎮痛薬はトラマドール内服 100mg/日 (起床後・昼・夕食後、就寝前 25mg ずつ) の経口投与のみとした。夜間の痛みが残存したため、就寝前の内服を 50mg に増量してトラマドール 125mg/日で NRS 2/10 となり、術後 39 日目に退院した。この経過中、義肢は装着されることはなかった。術後 6 カ月以上経過した現在は、トラマドール 25mg の就寝前の内服のみとなり、NRS 2/10 のまま経過している。

2) 症例 2

40 歳代、女性、身長 168cm、体重 60kg。

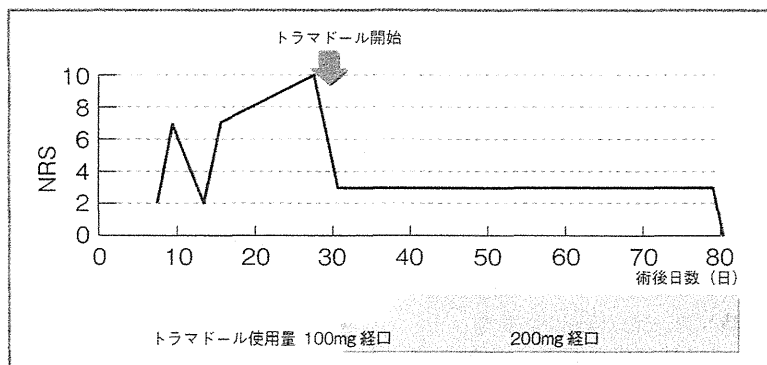


図3 症例3の経過

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：右足底滑膜肉腫に対し、全身麻酔下に右下腿切断術が施行された。術後鎮痛法はフェンタニルをPCAで12.5 $\mu\text{g/hr}$ 、疼痛時25 $\mu\text{g/回}$ 、ロックアウト時間10分の設定で静脈内投与し、フルルビプロフェンアキセチル50mgの点滴静注も併用した。術後1日目よりロルノキシカム24mg/日の内服を開始した。術後3日目頃から右足先の幻肢痛が出現した。術後10日目より内服ガバペンチン900mg/日が開始となったが、満足のいく幻肢痛の軽減は得られなかった。

現 症：右切断肢の幻肢痛（右足先）。NRS 5/10。冷感（+）。「足の置き場のない」と表現される不快感。夜間に増強する痛み。

緩和ケアチーム介入後の経過（図2）：術後16日目に、整形外科から緩和ケアチームに依頼があった。トラマドール内服100mg/日（起床後・昼・夕食後、就寝前25mgずつ）を経口投与で開始したところ、NRS 5/10から4/10となった。術後21日目にはガバペンチンを中止したが、幻肢痛の増強はなかった。術後27日目頃にはNRS 2/10まで改善したため、トラマドール50mg/日（起床後、就寝前25mgずつ）に減量した。術後32日目から義肢の装着を開始した。術後37日目に就寝前の内服25mg/日のみとし、38日目に内服中止可能となった。術後5カ月たった現在も幻肢痛の増悪はなく経過している。

3) 症例 3

20歳代、男性、身長167cm、体重53kg。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：左下腿類上皮肉腫に対し、全身麻酔で左大腿切断術が施行された。術後鎮痛法はフェンタニルをPCAで12.5 $\mu\text{g/hr}$ 、疼痛時25 $\mu\text{g/回}$ 、ロックアウト時間10分の設定で静脈内投与した。術後、軽い左足底の幻肢痛はあったが、セレコキシブ200mg/日の内服で経過観察していた。しかし、幻肢痛の改善がないため（NRS 7/10）、術後9日目にプレガバリン内服150mg/日が開始となり、術後12日で退院となった。術後15日目に転倒したことをきっかけに幻肢痛が悪化し、プレガバリンを300mg/日に増量したが効果がなく、NRS 10/10となることもあり、夜間の睡眠障害を伴った。術後27日目に化学療法と疼痛コントロールを目的に再入院となった。

現 症：左切断肢の幻肢痛（足底）。NRS 10/10。発作性のしびれ。夜間に増強する痛み。

緩和ケアチーム介入後の経過（図3）：入院後、化学療法はドキシソルビシンを使用し、軽度の吐き気があったが、重篤な副作用は認められなかった。幻肢痛が続いていたため、術後30日目に整形外科から緩和ケアチームに依頼があった。トラマドール内服100mg/日（起床後・昼・夕食後、就寝前25mgずつ）を経口投与で開始したところNRS 3/10となり、しびれの軽減も認めた。眠気も強かったため、術後

33日目にプレガバリンを150mg/日に減量し、術後35日目にはプレガバリンを中止した。並行して、トラマドール内服を200mg/日（起床後・昼・夕食後、就寝前50mgずつ）に増量し、幻肢痛はNRS 3/10まで改善し軽快退院となった。この経過中、義肢は装着されることはなかった。術後3カ月経過した現在もトラマドール200mg/日の内服を継続中であり、痛みの増強はみられていない。

症例1と症例2では持続性の痛み、症例3では発作性の痛みであった。症例1と症例2は、創部痛が軽減した術後3日目頃発症の比較的早期に出現した幻肢痛であり、症例3は、転倒をきっかけに幻肢痛が増悪した遅発性の幻肢痛であった。症例1の幻肢痛は、術前に認めていた右膝の腫瘍部の痛みと類似した痛みであった。上記3症例のすべてで、手術は全身麻酔のみで行われ、硬膜外鎮痛法は使用していない。また、術後使用されたNSAIDsは幻肢痛を軽減することはなかった。

Ⅱ. 考 察

トラマドールは世界保健機関（World Health Organization：WHO）のがん性疼痛治療の三段階ラダーでは第二段階（中等度）の痛みの治療薬として位置づけられている。また、国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain：IASP）の神経障害性疼痛の薬物治療ガイドラインで、オピオイドとともに第二選択薬に位置づけられている⁵⁾。重篤な副作用や薬物依存が少ないことから、がん性疼痛、慢性疼痛、また神経障害性疼痛などに広く使用されている。トラマドールは弱い μ オピオイド受容体作動薬で、 κ 、 δ オピオイド受容体への親和性はほとんどない。（+）-トラマドールと活性代謝物である（+）-O-desmethyl-tramadol（M1）は μ 受容体の作動薬で、特にM1は高い μ 受容体親和性を持ち強い鎮痛効果を持つが、モルヒネに比べるとその親和性ははるかに低い。トラマドールの鎮痛効果は μ オピオイド受容体を介する作用だけではなく、（+）-トラマドールの

セロトニン再取り込み阻害作用、（-）-トラマドールのノルアドレナリン再取り込み阻害作用によって下行性疼痛抑制系を賦活化すると考えられている⁶⁾。Wilder-Smithら³⁾は、幻肢痛の治療開始1カ月後の患者の平均トラマドール投与量は523mg/日であったと報告しているが、今回の症例はトラマドール投与後数日で疼痛の軽減が認められ、使用量は100~200mg/日と、Wilder-Smithらの報告よりも低用量であった。

トラマドールは、NSAIDsと異なりプロスタグランジンの生合成には関与しないため、消化管障害、腎機能障害、血小板機能抑制は起こさない。また、トラマドールの主な副作用は μ 受容体作用によって起こるもので、全体として20%弱にみられ、悪心・嘔吐、便秘、傾眠、倦怠感、食欲不振、浮動性めまい、頭痛など、オピオイドとほぼ同じであるが、便秘の発現率は他のオピオイドと比べ少ないといわれている⁷⁾。今回の3症例ではトラマドールによる明らかな副作用は認められなかった。

幻肢痛は、IASPで“身体の一部の切断後に切断した部位に痛みが出現する病態”と定義され、四肢切断術後に生じる神経障害性疼痛に属する特異的な疼痛である。発現頻度は60~80%と報告されている。また、痛みは持続性のもの、発作性のものがあり、切断直後から発症する場合もあれば、数カ月後に発症する場合もあると報告されている¹⁾。

幻肢痛は切断前から痛みがあった場所に生じやすく、その痛みには37%が類似していると報告されており、疼痛記憶は、切断前の侵害刺激が中枢神経に機能的・構造的変化を生じさせるためといわれ⁸⁾、症例1もこの範疇に入ると思われる。

幻肢痛の治療には、薬物療法、神経ブロック療法、外科的療法があるが、鏡療法の有効性を報告したものもある⁹⁾。神経ブロック療法のみで治癒に至ったという報告はほとんどなく、薬物療法との併用が必要といわれている¹⁰⁾。薬物療法としてNSAIDsは用いられることの最も多い薬物ではあるが、その有効性は明らかではない¹¹⁾。

三環系抗うつ薬の幻肢痛に対する効果の報告として、Wilder-Smithら³⁾は幻肢痛に対するトラマドールの効果はアミトリプチリンと同等であったと報告し、Robinsonら¹²⁾は、アミトリプチリンは幻肢痛には効果がなかったと報告している。三環系抗うつ薬は神経障害性疼痛の治療にはよく用いられるが、幻肢痛に対する効果はあまり研究されていない¹³⁾。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、SNRIは、幻肢痛に効果があったとの報告もあるが、効果発現までには数週間かかるとも報告されている¹⁴⁾。

抗痙攣薬であるガバペンチン、プレガバリンの幻肢痛に対する有効性については複数の報告があるが、その効果については報告によって様々である^{13,15,16)}。今回のすべての症例でガバペンチン、プレガバリンなどの抗痙攣薬が処方されていたが、不快な眠気を伴い増量することができず、またその鎮痛効果も不十分であった。

悪性軟部腫瘍の治療には、手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法があるが、外科的切除術が基本的治療である。硬膜外麻酔による先制鎮痛が幻肢痛の発症を予防するかどうかは、報告により様々で有効性は明らかになっていない¹⁰⁾。悪性軟部腫瘍の化学療法は、骨髄抑制、心筋障害、神経障害、消化器症状、腎毒性、聴力障害などの副作用がある上に、全身状態が不良のことも多く、なるべく臓器障害や副作用の少ない鎮痛薬が望まれる。また、原疾患の治療を円滑に行うためにも、すみやかに除痛を行って全身状態の改善を心がけなくてはならない。神経障害性疼痛に対して、最近では抗うつ薬や抗痙攣薬の種類も増え、選択肢は増加しているが、副作用のため継続が困難な場合や、効果が不十分な場合は、それに代わる薬物を検討する必要がある。

トラマドールは、注射剤と経口剤の両方があり、患肢切離断術後の内服困難な患者でも使用が可能のため、今回の3症例のように術直後から継続して使用可能な鎮痛薬として、また幻肢痛・神経障害性疼痛に対する治療薬としての有用性を期待できる薬物と考えられる。

まとめ

今回、われわれは、ガバペンチン、プレガバリンなどの抗痙攣薬では軽減が得られなかった下肢の幻肢痛患者3症例にトラマドールを投与したところ、早期に鎮痛効果が認められた症例を経験した。トラマドールは重篤な副作用がなく、欧米ではがん性疼痛、慢性疼痛、そして神経障害性疼痛の治療に数多く使用されている。トラマドールは、NSAIDsの効果が不十分であった場合の、WHOのがん性疼痛治療三段階ラダーの第二段階としての使用はもちろん、幻肢痛のような神経障害性疼痛に対する治療法の選択肢の一つとしてその有用性が期待される。

文献

- 1) Nikolajsen L, Jensen TS: Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 87: 107-116, 2001
- 2) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 83: 85-90, 1999
- 3) Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S: Post-amputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 103: 619-628, 2005
- 4) 村谷忠利: トラマドール経口剤ががん疼痛と幻肢痛に著効した1症例. *ペインクリニック* 32: 287-289, 2011
- 5) IASP: Pain clinical update. *Pharmacol Manage neuropathic pain* 18: 1-8, 2010
- 6) Grond S, Sablotzki A: Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43: 879-923, 2004
- 7) Shipton EA: Tramadol: Present and future. *Anaesth Intensive Care* 28: 363-374, 2000
- 8) Katz J, Melzack R: Pain memories in phantom limbs: Review and clinical observations. *Pain* 43: 319-336, 1990
- 9) Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357: 2206-2207, 2007
- 10) 細川豊史: 幻肢痛、断端痛に対する神経ブロックの効果. *ペインクリニック* 30 (Suppl): S579-S582, 2009
- 11) 加納利和, 片山容一: 幻肢痛・断端痛. (小川節郎・編: 神経障害性疼痛診療ガイドブック).

- 東京, 南山堂, 2010, 155-161
- 12) Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al: Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: Results of a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil 85 : 1-6, 2004
 - 13) Howard SS, Irfan L, Charles EA: Phantom pain. (Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP: Bonica's management of pain). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2010, 331-338
 - 14) 伊藤敬雄, 大久保善朗: 幻肢痛および断端痛に対する SSRI, SNRI の有効性. ペインクリニック 30 (Suppl) : S566-S570, 2009
 - 15) Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, et al: A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. Anesthesiology 105 : 1008-1015, 2006
 - 16) Bone M, Critchley P, Buggy DJ: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 27 : 481-486, 2002
- (2011. 4. 受付)

※ ※ ※

貼付用フェンタニル3製剤の比較と使い分け

がん研究会有明病院麻酔科ペインクリニック

服部 政治 Seiji HATTORI 佐野 博美 Hiromi SANO
大島 勉 Tsutomu OSHIMA 横田 美幸 Miyuki YOKOTA

はじめに

日本でのフェンタニル貼付剤使用は、2002年にリザーバー型のデュロテップ[®]パッチに始まり、次いでマトリックス型のデュロテップ[®]MTパッチ、フェントス[®]テープ、ワンデュロ[®]パッチが発売され現在に至っている。一増一減の考え方から、臨床の現場での使用はその施設に採用されているかいないかに左右される面が大きい。フェンタニルを放出する製剤能力に関しては特に使い分けする必要はなく、1日型か3日型か、がん性疼痛か非がん性疼痛かが使い分けの指標となろう。

フェンタニル3製剤の比較

ここでは、フェントス[®]テープ、ワンデュロ[®]パッチ、デュロテップ[®]MTパッチについて比較する(表1)。

いずれもフェンタニルまたはフェンタニルクエン酸塩をその成分としているが、鎮痛効果、薬物動態に差異はない。フェントス[®]テープ、ワンデュロ[®]パッチは1日型として毎日交換し、デュロテップ[®]MTパッチは3日ごとに交換する製剤である。各々の薬剤で放出速度は25mcg/hr刻み(最小容量のものを除く)で規格があるが、各製剤の含有量を表記しなくてはならないために複雑になっている。ポイントとしては、絶えず放出速度を基準に考えることである。薬価は、ワンデュロ[®]パッチが最も安く、ほぼ同等でフェントス[®]テープ、そしてデュロテップ[®]MTパッチが日単価でいうと最も高価となる。粘着剤は、フェントス[®]テープがSIS系基剤を、ワンデュロ[®]パッチ・デュロテップ[®]MTパッチはポリアクリル系基剤を使用している。ワンデュロ[®]パッチとフェントス[®]テープはがん性疼痛にだけ適応があるが、デュロテップ[®]MTパッチはがん性疼痛だけでなく非がん性疼痛への適用も承認されている。

表1 フェンタニル貼付剤の比較

		フェントス [®] テープ	ワンデュロ [®] パッチ	デュロテップ [®] MTパッチ
販売会社		久光製薬・協和発酵キリン	ヤンセンファーマ	ヤンセンファーマ
成分		フェンタニルクエン酸塩	フェンタニル	フェンタニル
製造販売承認		2010年4月16日	2010年10月27日	2008年3月19日 2010年1月20日(適応拡大)
規格		1日貼付型	1日貼付型	3日貼付型
表示/薬価	放出速度			
	12.5mcg/hr	1 mg	0.84mg	2.1mg
		¥570.6	¥564.6	¥1,926.2 (642.1/day)
	25mcg/hr	2 mg	1.7mg	4.2mg
		¥1,063.6	¥1,063.6	¥3,467.8 (1,155.9/day)
	50mcg/hr	4 mg	3.4mg	8.4mg
		¥1,982.4	¥1,982.5	¥6,538.9 (2,179.6/day)
75mcg/hr	6 mg	5 mg	12.6mg	
	¥2,853.6	¥2,803.3	¥9,356.6 (3,118.9/day)	
100mcg/hr	8 mg	6.7mg	16.8mg	
	¥3,695.1	¥3,646.3	¥12,047.7 (4,015.9/day)	
粘着剤		SIS系粘着剤	ポリアクリル系粘着剤	ポリアクリル系粘着剤
適応症		がん性疼痛	がん性疼痛	がん性疼痛 非がん性慢性疼痛

SIS: スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体