

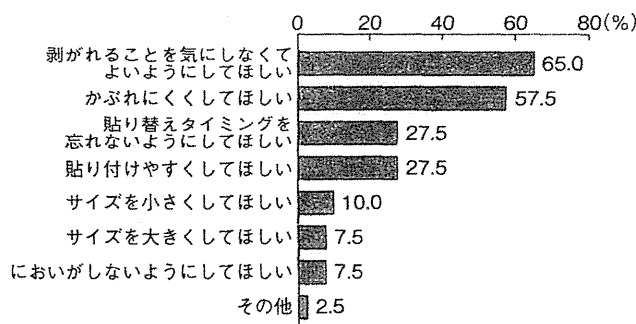
## 1日貼付型と3日貼付型、その使い分けは？

この3剤の使い分けについて論ずるのは困難である。各々承認された製剤であり、その性状や能力にも差はない。

机上で考えれば、がん疼痛をもってオピオイドを使用している患者であれば、3日間貼付できたほうが交換の頻度が少なく済むし、在宅でも訪問看護ステーションや往診医が訪ねる頻度を考えると勝っているように思える。果たして、実際の臨床の現場にいる、患者、看護師、医師、薬剤師はどう考えているのであろうか。筆者は過去にオピオイドを使用している患者や医療従事者にアンケート調査をしたことがある<sup>1)</sup>。

服部らが、がん性疼痛管理を受けている患者、医療用麻薬の管理・調剤を行っている薬剤師、がん性疼痛患者を受け持っている看護師、がん性疼痛管理を実施している担当医を対象にインターネット調査を行っている。その結果によると、貼付剤を使用している患者の65.0%が「剥がれることを気にしなくてよいようにしてほしい」、57.5%が「かぶれにくくしてほしい」と貼付剤特有の粘着性について希望していることがわかる(図1)。「剥がれる」リスクは、より長期間貼っているほうが高いことは容易に予想できる。「かぶれる」リスクは、粘着基剤の種類によって差が出る可能性はあるが、これも長期間貼っていることによってリスクが高くなることはまちがいない。

同調査では、また、剥がれることが懸念される場面について患者に問うている。その結果55%が「汗をかいたとき」、47.5%が「寝ているとき」、42.5%が「入浴しているとき」、そして40%が「着替えているとき」と回答している(図2)。こういった生活習慣によって起



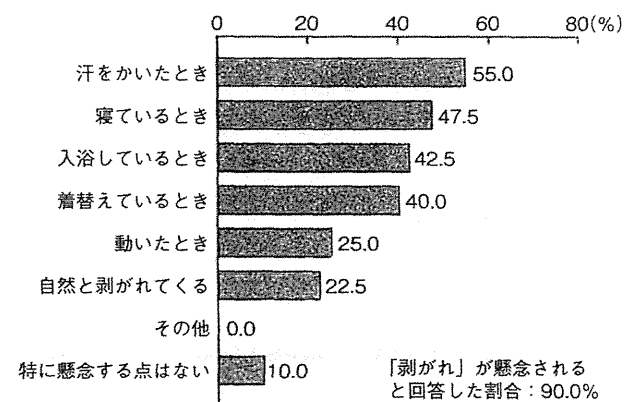
\*現在貼付剤を使用している患者対象

〈文献1〉より引用転載

図1 貼付剤に対する改良要望点 (患者向け質問、複数回答可、n=40)

きるリスクに関しては、貼付剤としては避けることができない。上記のような事象で剥がれてしまうのは1日貼付型でも3日貼付型でも特に差はないが、剥がれて貼り替えた場合の金銭的ロスも1日貼付型のほうがより少ない。

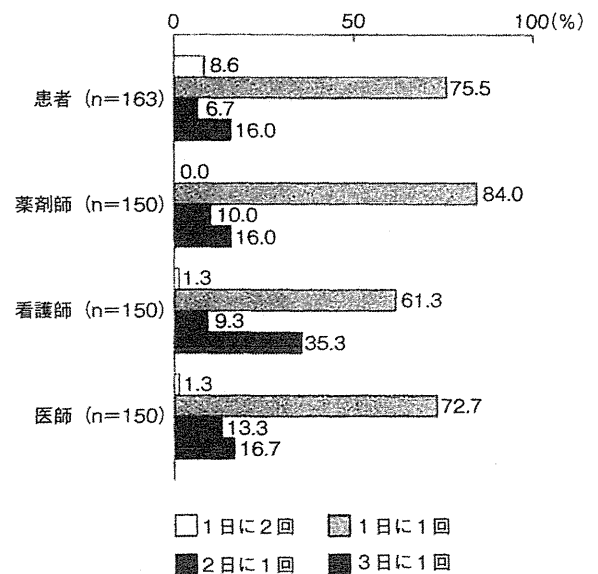
医療者も含めて問うた、貼付剤の理想的交換頻度については、患者、薬剤師、看護師、医師で、「1日1回が望ましい」と答えた方が各々75.5%、84.0%、61.3%、72.7%であったのに対し、「3日に1回が望ましい」と答えたのは各々16.0%、16.0%、35.3%、16.7%であった。このことから1日1回貼付型は患者だけでなく医療者も望んでいる規格であることがわかった(図3)。



\*現在貼付剤を使用している患者対象

〈文献1〉より引用転載

図2 貼付剤の剥がれることが懸念される場面 (患者向け質問、複数回答可、n=40)



〈文献1〉より引用転載

図3 貼付剤の望ましい貼り替えタイミング (患者+医療従事者向け質問、複数回答可)

では、実際に1日型と3日型でどのような利点があるのかを考えてみよう。ここは科学的あるいはエビデンスといったものとはまったく無縁に、あくまで臨床的、実用的に考えてみる。

## 1日貼付型の利点

まずは、毎日交換できる利点を色々と設定して考えてみる。

### 1. 貼り替えの間違い

1日型の場合は、毎日決まった時間（例：朝起きて着替えるとき、就寝前、18時など）に交換することを決めることができる。3日型の場合、ときに貼り替える日を忘れてしまったり、誤って早く交換してしまう可能性がある。

### 2. お風呂

著者らの調査では、がん患者であっても約半数の47.9%の人が毎日入浴することが示されている。また41.7%の人が1週間に2～3回は入浴する（図4）。このことから、3日間貼付では、入浴時に剥がれる可能性や、貼付したまま入浴することによる過量投与が懸念される。1日型であれば、入浴前に剥がして入浴すればよく、剥がれる心配や貼付したまま入浴する危険性も回避される。

### 3. 皮膚のかぶれ

皮膚のかぶれ、皮膚炎の出現に関しては個人々人によって異なる。貼付剤を現在使用している患者対象の調査では、貼付剤に対する希望として「かぶれにくくしてほしい」と答えた患者が57.5%にのぼっている（図1）ことから、比較的多くの患者が皮膚のかぶれに悩んでいることが窺える。皮膚炎はフェントス<sup>®</sup>テープのSIS粘着剤でも、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ、デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチのポリアクリル粘着剤のいずれでも起こる可能性はある。皮膚炎を起こした場合、発赤、びらん、搔痒感、痛みなど貼付を継続することが困難となる。その場合、貼り替え時に貼付場所を変えるしか方法がない。1日型で起こった場合は、毎日貼付する場所を変えることが可能で

あるが、3日間貼付型ではそのまま3日間貼り続ける必要が出てくる。その場合、皮膚の状態が増悪する可能性もあり継続が困難となるであろう。

### 4. 貼付の補強

貼付剤を使用している患者では、「剥がれることをきにしなくてよいようにしてほしい」という希望が最多で65.0%にのぼっていた（図1）。貼付剤であれば体の動きや発汗によって剥がれる可能性は絶えずつきまとう。3日間貼付型では、3日間剥がれないようにするために辺縁をテープで補強したり、上からシールしたりする。それでも剥がれた場合、接着面積が減って有効なフェンタニルの投与ができなくなる。それでも3日間もたせようとペラペラに剥がれた状態で一生懸命シールしている外来患者をみることがある。薬理学的にみてもこんな無意味なことはない。おそらく3日間ではなく2日間隔で貼付しなくてはならない患者で起こっている事象と推測される。

### 5. 意図せず剥がれたときの損失

着替えや、睡眠時などに意図せず貼付剤が剥がれることがある。その場合は新しいものに取り替えなくてはならない。例えば、フェンタニル50mcg/hrの患者で意図せず剥がれて新しいものに替えたとしよう。ワンデュロ<sup>®</sup>パッチ・フェントス<sup>®</sup>テープでは、1,982円の損失、デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチでは、6,538円の損失となる。

### 6. 疼痛増強時の増量

疼痛増強時の増量、いわゆるタイトレーションに関しては、経口剤や注射剤に勝るものではないが、毎日貼り替えるときに増量していくほうが患者の痛みの増強に遅れることなく増量することが可能であろう。また、過量となりすぐ減量する場合（規格の低いものに貼り直す）でも、経済的損失も少なくて済む。

### 7. 処方簡便性

医療者側からみると、3日間貼付型と比較して1日貼付型は処方がしやすい。例えば、50mcg/hrを処方する場合、「フェントス<sup>®</sup>テープ 4 mg 1日1枚 14日分」と処方できる。

## 3日貼付型の利点

ここまでみてくると1日貼付型は、日本人の生活習慣にあっっていて、かつ医療者も患者も必要としている剤形であることは明らかである。しかしながら、がん患者や高齢者は必ずしもコンプライアンスが高い人たちばかりではない。そこに3日間型貼付剤の利便性があると思われる。

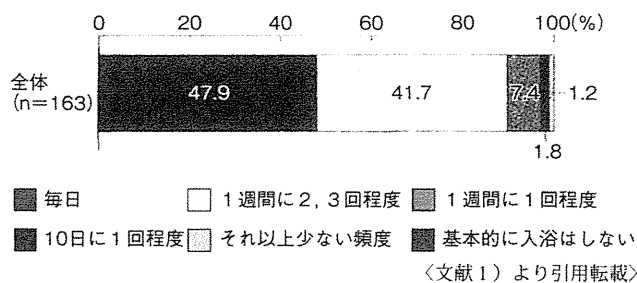


図4 患者の入浴回数（患者向け質問）

### 1. 独居での往診

独居老人などで、訪問看護ステーション、往診医師が週に何回か訪問する場合、内服は別として、鎮痛剤に関しては医療者で管理したほうがよいこともある。特に鎮痛剤は飲み忘れや貼り間違いを起こさないようにするために、医療者が管理したほうがよい場合も少なくない。

### 2. 寝たきりの場合

寝たきりで体動がほとんどない場合には、特に剥がれる心配もなく、補強する必要もないことが多いため、デュロテップ®MTパッチが使用されることも多い。

### 3. 非がん性慢性疼痛にも適応している

デュロテップ®MTパッチが、フェントス®テープやワンデュロ®パッチに勝る点は、非がん性慢性疼痛に適応があることである。多くの病院薬剤部で一増一減が叫ばれるなか、がん性疼痛、非がん性疼痛の双方に適応があるというのは利点である。ただしこの点でデュロテップ®MTパッチだけを採用している施設があるかどうかは不明である。

## まとめ

今回、フェンタニル貼付剤の使い分けという題目で3剤を比較してみた。筆者は臨床の経験から1日貼付型のほうが患者の生活にあっていると考えているが、必ずしもそれが正しいとは限らない。3日間貼付型のほうが優れている点に気付かれている読者の方も多いかもしい。

実際の使い分けは、患者各々の生活環境、全身状態（理解力があるのかなど）、社会的環境などを考慮して、患者にとって最も有益と思われる薬剤を選択することが肝要である。机上の空論ではなく、最前線の現場で働く、薬剤師、看護師、医師、そして患者や家族がよく話し合っ最適な薬剤を選択されることを期待する。

#### 引用文献

- 1) 服部政治, 佐野博美ほか: がん性疼痛およびその緩和ケアに関する意識調査, 新薬と臨床, 59, 1425-1436 (2010).

## 肺癌におけるがん疼痛管理

Cancer pain management in lung cancer



服部政治 (写真) 五十嵐 妙 寶田潤子

Seiji HATTORI, Tae IGARASHI and Junko TAKARADA

がん研有明病院麻酔科(ペインクリニック)

◎がん疼痛の治療には、世界保健機関(World Health Organization: WHO)が啓蒙しているように積極的にオピオイドを使用していくことが望ましい。その一方で副作用によってADLが損なわれたり、オピオイドや鎮痛補助薬でもコントロールできないがん疼痛患者がいるのも事実である。がん疼痛の治療方法の選択は癌腫によって左右されず、その病態によって選択される。鎮痛薬の全身投与だけでなく、脊髄へのオピオイド投与や神経ブロックなどで痛みを軽減できるかどうかを検討することも怠ってはならない。肺癌では呼吸苦、骨転移、胸膜浸潤、脊髄浸潤、そして腕神経叢浸潤がよくみられる。呼吸苦にはモルヒネ注射薬を使用し、痛みには他の癌と同様にあらゆるオピオイドを使用する。しかし、オピオイドや鎮痛薬の全身投与だけではコントロールできない痛みには、積極的に神経ブロックや脊髄鎮痛法などを併用してADL・QOLの回復・維持をめざさなくてはならない。本稿では、一般的ながん疼痛コントロールに加えて、ペインクリニック的治療方法について概説する。



がん疼痛, オピオイド, 脊髄鎮痛法, 神経ブロック, 肺癌

肺癌患者が癌の進行によって経験する苦痛には、大きく分けて、①がん疼痛と、②呼吸困難がある。とくにがん疼痛では骨転移、胸膜浸潤、脊髄浸潤、腕神経叢浸潤など、患者の生活の質(quality of life: QOL)を低下させる症状が出現することが少なくない。痛みに対しては、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)でのコントロールが困難であれば、オピオイドの使用を躊躇せずに、低用量から開始する。増量を恐れることなく、痛みにみあった量になるべく早く到達させることが望ましい。

1986年に世界保健機関(WHO)が、がん疼痛治療の指針を出したことで世界的ながん患者の疼痛治療に対する認識が高まった。1996年に一度改訂されたものの、その後は現在に至るまで根本的な考え方は変わらないままである。しかし最近では見直すべきという声も聞かれるようになっていく。その理由はNSAIDs、アセトアミノフェン、鎮痛補助薬、そして弱オピオイド、強オピオイド

の使用など、そのほとんどが全身投薬による治療であり、ペインクリニックで行う専門的な治療やその他の専門的治療について深く言及していないのが一因である。

肺癌患者が経験するがん疼痛は重篤なことも多く、積極的な疼痛管理が必要である。とくに胸膜、脊椎(椎体)、脊髄への浸潤、そして腕神経叢への浸潤はオピオイドだけでは管理困難なことが多い。胸膜浸潤では胸部脊髄神経の神経破壊を、脊髄への浸潤やPancoast型肺癌などでは、硬膜外腔オピオイド投与など専門的な治療を実施しないと除痛できないことが多い。

本稿では、肺癌患者の一般的な疼痛治療にフォーカスしながらも、ペインクリニック的疼痛管理についても概説する。

### がん疼痛管理の総論

がん疼痛は、オピオイドの使用によって大多数(約90%)が軽減されることは間違いない。しか

し、一部の患者ではオピオイドをいくら増量しても痛みが軽減しなかったり、オピオイドを増量すると副作用でQOLが障害されたりと、管理に難渋することもある。WHOが提唱したがん疼痛管理の指針は、すべての医師がすべてのがん患者に最低限実施すべき事柄を述べているにすぎず、けっしてWHOの指針さえ実施していればよくなるというものではない。コントロール困難ながん疼痛の治療方法の選択については、主治医の判断に委ねられている。

がん疼痛治療の目標設定は、第1にがんの治療、第2に痛みを起こしている原因の除去、そして第

3に痛み自体の治療となる。原因の除去を第一目標においておくことが重要であり、鎮痛薬を使用した痛みの治療はあくまで対症療法と考える。ペインクリニックで行うがん疼痛治療は痛みを軽減するための対症療法となるが、痛みがQOLを著しく障害しているときには、ある意味で原因治療ともなりうる。

がん疼痛治療というと、オピオイドを使用してコントロールすることがすでにあたり前になっており、多くのオピオイド製剤や鎮痛補助薬が使用されるようになってきている。その一方で、薬剤が豊富になり選択肢が増えたことで、医療者はどの薬剤を使用すればよいのか、組み合わせたらよいのか、鎮痛薬の副作用対策はどうすればよいのかなどに終始し、痛みの治療の根本が忘れられがちとなっている。痛み鎮痛薬を使用することは重要であるが、“痛み＝鎮痛薬の使用”と短絡的に考えずに、痛みの伝導路の遮断、痛みを起こしている病態(腫瘍の増大など)の治療などもかならず考えることが重要である。図1にがん疼痛治療の多面的治療法を示す。

サイド  
メモ

がん疼痛のコントロール

がん研究会有明病院のがん治療支援緩和ケアチームでは、がん疼痛患者に対して下図のようなアルゴリズムで痛みの治療方法を選択している。内服や注射薬などの一般的な治療で十分コントロールできない痛みに対して、神経破壊薬を使用する神経ブロックや脊髄鎮痛法を検討する。神経破壊の適応を優先させるのは、①1回のブロックで長期間の効果を示すこと、②体外式のポンプなどを継続して使用しなくてもよいこと、などからである。神経破壊の適応がない場合は、脊髄鎮痛法による疼痛コントロールを検討する。いずれにも適応がない場合にのみ、大量のオピオイドや鎮静を選択する。

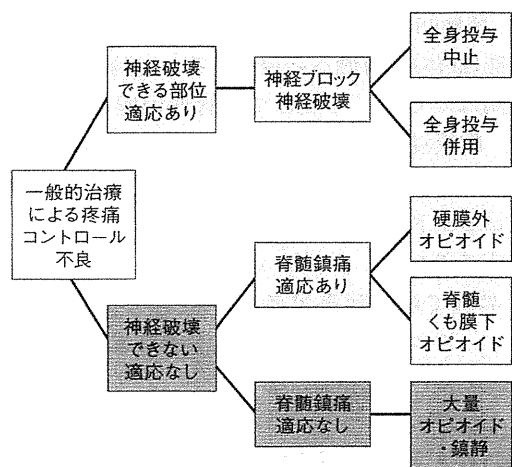


図 がん研有明病院緩和ケアチーム難治性がん疼痛治療方法選択アルゴリズム

WHOがん疼痛治療の指針

ここでは、WHOが示した鎮痛薬およびオピオイドの使用法<sup>1)</sup>について概説する。肺癌にだけ特異的に効く鎮痛薬やオピオイドというものはなく、がん疼痛治療に共通する鎮痛薬の基本的な使用方法については知っておく必要がある(図2)。

1. 第1段階

患者が軽度の痛みを訴えはじめたとき、NSAIDsを開始する。短期間使用とはならないので、NSAIDsには消化性潰瘍を起こしにくいシクロオキシゲナーゼ2選択性の高いものを使用したほうがよい。わが国ではセレコキシブ、エトドラク、メロキシカムなどがよく使用される。また、鎮痛効果が不十分と思われたときや腎機能障害を危惧して使用したくない場合は、アセトアミノフェン2,000 mg/day以上を開始または併用する。

2. 第2段階

NSAIDsやアセトアミノフェンで疼痛管理が不十分なときは、トラマドールを追加する。トラマドールは弱いμオピオイド受容体への作用に加え

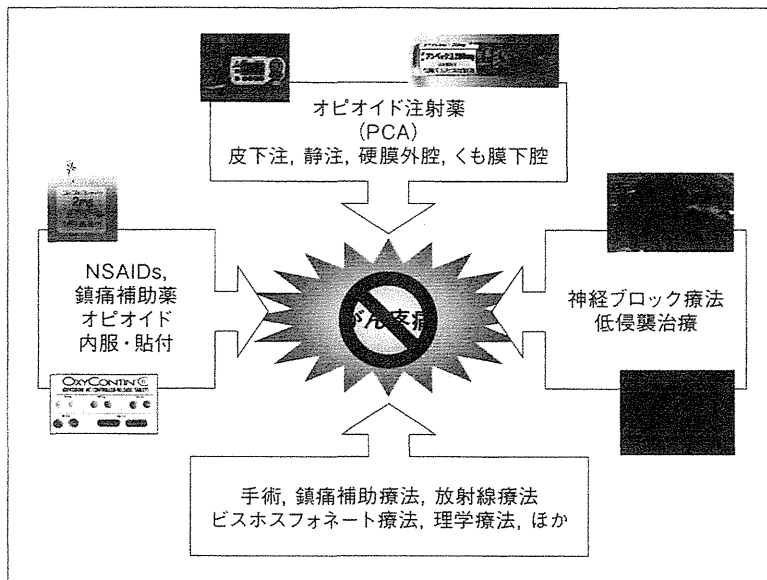


図 1 がん疼痛治療方法への多面的アプローチ

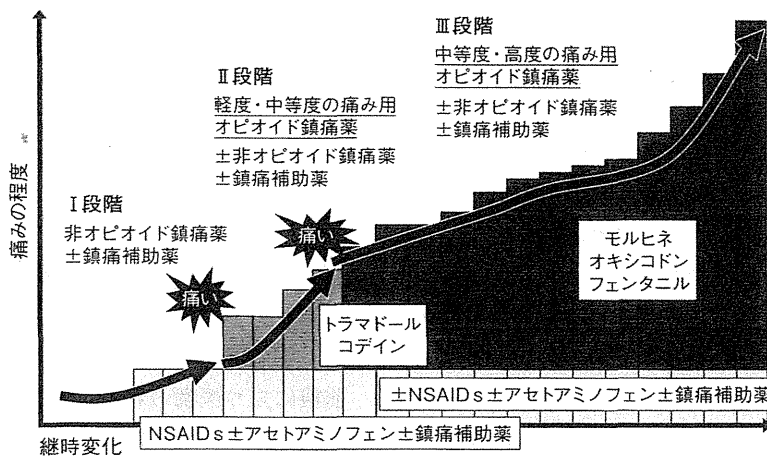


図 2 WHO方式がん疼痛治療法(三段階除痛ラダー)

て、ノルアドレナリン、セロトニンの reuptake 阻害作用を有し<sup>2)</sup>、100 mg/day から 400 mg/day まで増量できる。中止しても退薬症状を起こしにくく、精神依存もほとんど起こさないことから、麻薬指定もされていない。リン酸コデインは体内でモルヒネに置換されて鎮痛作用を発揮するため、トラマドールを使用することができる現在、第2段階で使用する必要性はあまりない。

### 3. 第3段階

第1・第2段階で使用した薬剤でも痛みが十分に軽減できていない場合、強オピオイドを使用す

る。表1に2012年現在わが国で使用できる強オピオイド製剤を示す。主成分としてモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルがある。それぞれに徐放製剤、速放製剤、注射剤がある。患者の状態(内服できるかなど)に合わせて薬剤を選択する。モルヒネ、オキシコドンには徐放・速放製剤、注射剤がそろっているが、フェンタニルはいつものところ、速放製剤の発売には至っていない。

使用法の原則は内服を基本とし、持続痛に対しては徐放製剤を、突出痛に対しては頓用で速放製剤を処方する。内服できない、またはできなく

表 1 日本のオピオイド製剤

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放剤	ピーガード <sup>®</sup> MS コンチン <sup>®</sup> 錠 カディアン <sup>®</sup> MS ツワイスロン <sup>®</sup> モルペス細粒 <sup>®</sup> パシーフ <sup>®</sup> カプセル	オキシコンチン <sup>®</sup> 錠	・経皮吸収 フェントス <sup>®</sup> テープ ワンデュロパッチ <sup>®</sup> デュロテップ MT パッチ <sup>®</sup>
速放剤	モルヒネ塩酸塩錠 モルヒネ塩酸塩末 オプソ内服液 <sup>®</sup>	オキノーム <sup>®</sup> 散	・口腔内吸収 アクレフ <sup>®</sup> (承認済・未発売)
坐薬	アンベック坐薬 <sup>®</sup>	未開発	×
注射剤	モルヒネ塩酸塩注 アンベック注 <sup>®</sup>	オキファスト <sup>®</sup> 注 (承認済, 未発売)	フェンタニル注 <sup>®</sup>

なった患者には、注射剤に変更するか、経皮吸収型フェンタニル貼付剤に変更する。注射剤でコントロールする場合、できれば内服で使用していたものと同じ成分の注射剤を皮下投与、静脈内投与で使用することが望ましい。経皮吸収型フェンタニル貼付剤に変更する場合は、等鎮痛用量を計算したうえで適正な規格のものに変更する。

オピオイドの副作用には眠気、嘔気嘔吐、便秘、皮膚掻痒、呼吸抑制などがある。眠気については、“投与量が安定したあと2~3日で軽減する”ということをしつかりと説明することが重要である。その説明がされないと、患者は“この薬を飲むとかならず眠くなる”ということで内服を躊躇するようになる。

嘔気も耐性ができることを説明するが、嘔気が出現した場合に使用できる制吐剤(プロクロルペラジン、ドンペリドンなど)を頓用で使用する。制吐剤の多くは副作用として錐体外路症状の誘発があるので、なるべく長期使用は避ける。最近ではオランザピン、リスペリドン(適応外使用)など副作用の少ないものが制吐剤として使用されるようになってきている。

また、かならず必要となるのが便秘薬である。便秘はオピオイドによる腸管運動抑制に起因する。マグネシウム製剤で便を軟らかく保つことに心がけ、センナ剤やピコスルファート剤で腸管運動を刺激して排便を促す。呼吸抑制は、痛みに必要な量の10倍近い量を投与しないと起こらず、まれな副作用である。

これまで術後鎮痛などでよく使用されていた競合拮抗型オピオイドであるペンタゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノールは、天井効果や精神依存があることから、がん疼痛の治療には使用すべきではない。著者の経験では、強オピオイドに変更しても、多幸感を得られないためか、患者が拮抗性オピオイドを要求してくることがあり(「痛い、あれしか効かない!」など)、その後の疼痛治療の弊害となる。

### ペインクリニック的疼痛管理

前述したように、WHO式のがん疼痛治療法はあくまで基本中の基本であり、臨床の現場では最前線に立つ医師の判断が重要となる。ペインクリニックで行うがん疼痛治療には大きく分けて、①神経ブロック(神経破壊)と、②脊髄鎮痛法がある。Kramesらは、1990年代当時からWHOのがん疼痛治療指針だけでは取れない痛みに対しては、神経ブロックなどの治療法を適用すべきであると提唱している<sup>3)</sup>。表2にがん疼痛に対してペインクリニックでよく行われる治療法を示す。

三叉神経ブロックはおもに上顎癌や下咽頭癌など頭部のがん疼痛に用いられるが、適応となったときには腫瘍が大きくなっており、ブロック針の侵入経路にあるために実施できないことが多い。胸部脊髄神経根ブロックや胸部脊髄も膜下ブロックは、胸膜浸潤や肋骨転移など痛みが限局している症例に適応がある。内臓痛には上腹部から骨盤腔内までの疼痛部位によってそれぞれ適用さ

表 2 ペインクリニックでよく行われるがん疼痛治療法

<ul style="list-style-type: none"> <li>・神経ブロック(神経破壊薬使用)             <ul style="list-style-type: none"> <li>三叉神経ブロック(まれ)</li> <li>胸部脊髄神経根ブロック, 胸部脊髄くも膜下ブロック</li> <li>腹腔神経叢・上腸間膜動脈神経叢・下腸間膜動脈神経叢・上下腹神経叢ブロック</li> <li>脊髄くも膜下フェノールサドルブロック, 不對神経ブロック</li> <li>経皮的コルドトミー(まれ)</li> </ul> </li> <li>・脊髄鎮痛法             <ul style="list-style-type: none"> <li>硬膜外腔カテーテル留置                 <ul style="list-style-type: none"> <li>・持続型, 皮下ポート型</li> </ul> </li> <li>脊髄くも膜下カテーテル留置                 <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮下ポート型, 埋込み型ポンプ(日本では未承認)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
---

れる神経叢ブロックがある。マイルズ手術後の旧肛門部痛や会陰部・肛門周囲のがん疼痛には、フェノールサドルブロックがよい適応となる。これらの治療により、知覚の求心路が遮断されて痛みが軽減する。部位によっては運動障害や自律神経障害のリスクもあるため、熟練された医師による実施が望ましく、事前に合併症などの説明が必須である。

脊髄鎮痛法は大きく、①硬膜外腔と、②脊髄くも膜下腔へのオピオイド投与に分けることができる。いずれもカテーテルを留置し、脊髄近傍にオピオイドと局所麻酔薬を持続的に投与する方法である。

硬膜外鎮痛法は麻酔科医が慣れているため、どの施設でも実施可能な方法である。内服オピオイドの約10~20倍の鎮痛効果があるため少量のオピオイドでのコントロールが可能である。しかし全身投与と異なり、除痛の範囲が神経支配領域に限られるために限局した痛みが適応となる。また、必要投与量が3~5 mL/hr, 1日100 mL以上必要となり薬液交換の頻度が増えることと、長期間留置では硬膜外の癒着による閉塞なども報告<sup>4)</sup>されている。

脊髄くも膜下腔鎮痛法は、硬膜を穿刺して直接脳脊髄液中に薬剤を拡散させるため、内服の50~100倍の鎮痛効果を示すとされている。髄液内を拡散するため、薬液量も少量でよく頻回に薬液交換をする必要がなくなる。海外では埋込み型ポンプが主流となっている。除痛の範囲は脊髄神経系の支配領域すべてとなり、硬膜外鎮痛法よりも広い。しかし硬膜を穿刺するため、髄液漏出による

低脊髄圧症候群(多くは一過性)や髄液瘻をきたすことがある<sup>5)</sup>。まれではあるが、カテーテル周囲の析出物による髄内腫瘍の報告もある<sup>6)</sup>。

ペインクリニック的治療を実施するかしないかは、患者の余命、今後の主治医の治療方針、全身状態、社会的環境(とくに脊髄鎮痛法など管理を必要とする治療法では)などを総合的にみとうえで判断する。

## 肺癌に特徴的な疼痛管理

ここまでは、がん疼痛治療の総論について記した。この項では肺癌によくみられるがん疼痛について一般的な治療法以外の治療法について概説する。

### 1. 肺癌の胸膜浸潤

① 症状……肺癌、転移性肺腫瘍は、ときに胸膜・胸壁に浸潤して激しい痛みを起こすことがある。持続的な痛みだけでなく、動作時、咳嗽や体位で増強して日常生活がままならないことも少なくない。とくに後者では瞬間的な痛みは激しいが安静時の痛みがないためオピオイドが相対的に過量となり、眠気などの副作用が苦痛となる。神経障害性疼痛を伴うことも少なくない。

② 治療法……オピオイドの全身投与で効果が不十分なときには鎮痛補助薬の使用を検討する。プレガバリンやトラマドールを使用して神経障害性疼痛が軽減するのであればオピオイドと併用する。いずれにしても咳など瞬間的に出現する痛みに関しては効果は乏しい。浸潤部位が広範囲でなく限局している場合は、神経ブロックについて検討する。局所麻酔薬(0.5%レボブピバカインなど)



表 3 モルヒネ注射薬の初期設定(推奨)

	濃度	溶媒	持続量	レスキュー	ロックアウトタイム
iv PCA	1.0 (mg/mL)	生食	1 (mL/hr)	1.0 (mL/inj)	10 (min)
epidural PCA	0.1 (mg/mL)	0.05% levo-bupivacaine	4.0 (mL/hr)	4.0 (mL/inj)	30 (min)
IT PCA	0.1 (mg/mL)	0.05% bupivacaine	0.5 (mL/hr)	0.5 (mL/inj)	20~30 (min)

Bonicas's Pain Management 3rd edition/MSKCC pain management guide.

表 4 フェンタニル注射薬の初期設定

	濃度	溶媒	持続量	レスキュー	ロックアウトタイム
iv PCA	0.01 (mg/mL)	生食	1~2 (mL/hr)	1~2 (mL/inj)	10 (min)
epidural PCA	0.01 (mg/mL)	0.05% bupivacaine	4.0 (mL/hr)	4.0 (mL/inj)	30 (min)

フェンタニルでは投与経路を変更しても用量は変わらない。

で浸潤している部位の肋間神経ブロックを行い、一時的な鎮痛効果が得られるようであれば、胸部脊髄神経根高周波熱凝固術または胸部脊髄くも膜下フェノールブロックを実施する。同神経支配領域の知覚が麻痺するが痛みの求心路が遮断されるので、瞬間的な痛みも含めて除痛できる。奏効すると、それまで使用していたオピオイドを含む鎮痛薬を中止または大幅に減量することができる。このように胸膜浸潤や肋骨転移ではオピオイドでのコントロールが不十分と考えたときは、なるべく早く神経ブロックの適応がないか検討すべきである。

## 2. 骨転移

① 症状……肺癌の転移でもっとも多いのが骨転移である。骨転移は肺癌に限らず病的骨折を起こす可能性がある。骨の脆弱化によって支持力を失い、荷重をかけたときなどの動作時痛が強い。

② 治療……骨転移に伴う痛みには、鎮痛薬以外では放射線治療とビスホスフォネート療法がある。骨転移に対する緩和的放射線照射は照射後4~8週間で50~80%の患者で疼痛軽減が認められると報告されている<sup>7)</sup>。ビスホスフォネート療法は、癌細胞によってバランスを崩された破骨細胞

と造骨細胞の骨破壊修復機能を正常化させるだけでなく、痛みに対しても効果を示すとされている<sup>8)</sup>。骨転移に伴う痛みには鎮痛薬を使用するにしても、かならず放射線治療やビスホスフォネート療法の適応について考えるべきであろう。脊髄鎮痛法や神経ブロックは、転移している部位によって実施可能かどうか異なる。

## 3. Pancoast腫瘍

① 症状……Pancoast型肺癌は気管原性の癌のうち2~5%で起こる肺尖部の癌で、第2・第3肋骨、椎体、腕神経叢、星状神経節、そして鎖骨下の脈管系に浸潤する<sup>9)</sup>。肩の痛み、上肢の痛みや運動麻痺、Horner症候群として症状が現れ、骨や神経浸潤したものでは予後が悪い<sup>10)</sup>とされている。

② 治療……Pancoast型肺癌では抗腫瘍目的の放射線治療によって75%の患者で痛みが軽減したという報告<sup>11)</sup>もあり、放射線治療が痛みの軽減にも寄与することがうかがえる。一般的ながん疼痛治療、放射線療法、ビスホスフォネート療法ほかに、経皮的コルドトミー、DREZ lesion、腕神経叢ブロックなどが報告されているが、除痛を目的とした治療法の確立には至っていないのが

現状である。臨床の現場でもっとも有用性が高い鎮痛方法は頸部硬膜外モルヒネ投与法である。モルヒネを主体とするため、血圧の低下や運動麻痺を起こさずに疼痛管理が可能である<sup>12)</sup>。脊髄鎮痛法におけるモルヒネおよびフェンタニル濃度の初期設定について表3, 4<sup>13)</sup>に示す。フェンタニルは高濃度のもがないため脊髄くも膜下に投与するにはあまり向かない。この疾患での痛みは非常に強いことも多く、カテーテル留置による感染や出血のリスクはあっても、除痛が急がれるときは一時的でも適応を検討してみる。

### おわりに

肺癌に限らず、がん疼痛の治療は患者の日常生活動作 (activities of daily living : ADL), QOL の回復や維持のために重要である。オピオイドの種類が豊富となった昨今、オピオイドや鎮痛補助薬だけですべての痛みをコントロールしようとする傾向にあり、その副作用で結局 ADL や QOL が損なわれていることも少なくないと著者は感じている。神経ブロックは、コントロール困難となった患者だけでなく、適応があれば早期から導入可能

な痛みの治療法である。脊髄鎮痛法はコントロール困難ながん疼痛患者に与えられたもうひとつの治療方法の選択肢である。WHO のがん疼痛管理の指針でコントロールできない場合には、専門的な疼痛治療の適応がないかをぜひ考えていただきたい。

### 文献

- 1) World Health Organization : Cancer Pain Relief, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1996.
- 2) Leppert, W. : *Pharmacol. Rep.*, **61** : 978-992, 2009.
- 3) Krames, S. E. : *Interventional Pain Management*, Chapter50. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- 4) Dahm, P. et al. : *Clin. J. Pain*, **14** : 4-16, 1998.
- 5) 白澤 円・他 : *ペインクリニック*, **31** : 1215-1219, 2010.
- 6) Miele, V. J. et al. : *Eur. J. Pain*, **10** : 251-261, 2005.
- 7) Hoskin, P. J. et al. : *Lancet*, **355** : 1428-1429, 2000.
- 8) Rosen, L. S. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **21** : 3150-3157, 2003.
- 9) Pancoast, H. K. : *JAMA*, **99** : 1931-1932, 1932.
- 10) Ahmad, K. et al. : *Cancer*, **54** : 913-917, 1984.
- 11) Van Houtte, P. et al. : *Cancer*, **54** : 223-227, 1984.
- 12) Kalso, E. et al. : *Pain*, **67** : 443-449, 1996.
- 13) 服部政治 : *癌性疼痛* (花岡一雄編), 克誠堂出版, 2010, pp.227-244.

\* \* \*

## 4 オピオイドが効かない痛みとその対策

服部政治\*

金澤雅\*

佐野博美\*

### ポイント

- まずはオピオイドを増量してみることを忘れずに。
- オピオイドが効かないときは、病態の変化、原因について再考する。
- 鎮痛補助薬の使用は Try and Error で実施して、過度の期待をしない。
- 神経ブロックの適応についてペインクリニック医師に相談する。
- オピオイドを脊髄投与することでより質の高い鎮痛効果を期待できる。

キーワード 神経障害性疼痛、鎮痛補助薬、神経ブロック、脊髄鎮痛法

\*がん研究会有明病院 麻酔科（ペインクリニック）

### はじめに

がん性疼痛でも非がん性疼痛でもオピオイドが効かない痛みは存在する。一般的にオピオイドは侵害受容性疼痛には良好な効果をもたらすが、神経障害性疼痛には効きにくいとされている。特にがん性疼痛では侵害受容性疼痛に複雑に重なる形で現れ、帯状疱疹後神経痛などのように明らかな神経因性疼痛のものは少ない。

本稿では、臨床の現場でオピオイドが効かなかった場合にどのような治療法があるのかを概説する。

### ●オピオイドが効かない……

「オピオイドが効かない」と思ったとき、その原因を考えなくてはならない。非がん性慢性疼痛では、病状が変化することはあまりないので、オピオイドを増量しても効果がないとき、または副作用が強く出ているのであれば、そのオピオイドでは鎮痛効果を期待できない痛みと判断していいと思われる。がん性疼痛であれば、①病状が進行していないか？ ②耐性ができていないか？

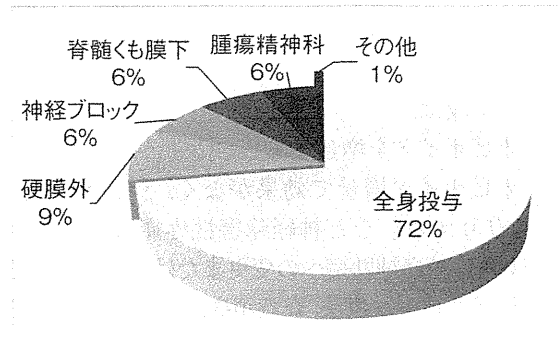


図1 がん研究会有明病院 緩和ケアチームでの治療法  
主症状に対する治療法 323 個人 385 名、  
2010 年 4 月～2011 年 3 月末

③ オピオイドが足りないのではないか？ ④ 神経障害性疼痛が顕著でないか？ ⑤ 心因性のものでないか？などを考えなくてはならない。実際に、がん研究会有明病院の緩和ケアチームに依頼された患者のうち約 20% がオピオイドの全身投与では除痛不可能で神経ブロックや脊髄鎮痛法を実施している（図1）。

非がん性、がん性疼痛のいずれにしてもまず取

表 1 EFNS 神経障害性疼痛 薬物療法ガイドライン、  
各疾患別エビデンスレベルおよび推奨される治療薬

		有痛性多発性 神経障害	帯状疱疹後 神経痛	中枢性疼痛	三叉神経痛
エビデンス レベル	レベル A	三環系抗うつ薬 ガバペンチン プレガバリン SNRI トラマドール オピオイド	三環系抗うつ薬 ガバペンチン プレガバリン オピオイド	プレガバリン カンナビノイド	カルバマゼピン
	レベル B	ラモトリジン	トラマドール リドカイン カプサイシン (バルプロ酸) ガバペンチン	プレガバリン 三環系抗うつ薬 ラモトリジン ガバペンチン	オクスカルバゼピン
推奨される 薬剤	第一選択	ガバペンチン プレガバリン 三環系抗うつ薬	ガバペンチン プレガバリン 三環系抗うつ薬 リドカイン	プレガバリン 三環系抗うつ薬 ガバペンチン	オクスカルバゼピン カルバマゼピン
	第二選択	SNRI ラモトリジン トラマドール オピオイド	カプサイシン トラマドール オピオイド	カンナビノイド ラモトリジン オピオイド	手術

(Jensen T S : Pain 2008 An Update Review : 287-295, 2008 より引用)

るべき手段は、

- ・オピオイドを増量する
- ・オピオイド増量で効果がなく、「しびれる」「びりびりする」など神経障害性疼痛に特有の症状があれば鎮痛補助薬への変更または併用を試みる。
- ・神経ブロック療法、脊髄鎮痛法などを考慮する。

### ●鎮痛補助薬の選択

神経障害性疼痛が疑われ、それでオピオイドが効かないと判断されたときは鎮痛補助薬の使用を検討する。鎮痛補助薬には抗けいれん薬、三環系抗うつ薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などがよく使用される。その使用に当たっては、副作用の少ない継続投与が可能な薬剤から選択したほうがよい。ここでは、非がん性神経障害性疼痛に使用されている薬剤から紹介する。

表 1 に欧州神経学会 (European Federation of Neurological Society : EFNS) が推奨する神経

障害性疼痛治療薬を示す。有痛性多発神経障害、帯状疱疹後神経痛、中枢性疼痛のいずれもガバペンチン、プレガバリン、アミトリプチリンが第一選択薬となっている。第二選択としてトラマドールや SNRI などが含まれている<sup>1)</sup> (表 1)

鎮痛補助薬としてどのような病態にどの薬剤を使用すべきかについては決まった指針は示されていないが、表 1 から理解できるのは、一般的な神経障害性疼痛にはガバペンチン、プレガバリン、アミトリプチリン (三環系抗うつ薬) を使用し、カルバマゼピンは三叉神経痛に限って使用すべきであるという点である。がん性疼痛で鎮痛補助薬としてカルバマゼピンを安易に使用するの副作用の観点からも厳に慎むべきである。

筆者は以下の優先順位で使用している。

#### 1. プレガバリン

プレガバリン (商品名リリカ®) は副作用に眠気、ふらつき、下肢浮腫があるが他の鎮痛補助薬に比べると副作用が軽度である点から第一選択薬として使用する。EFNS ガイドラインでも第一選

択薬に名を連ねている。また、化学療法後の末梢神経障害性疼痛に対する効果も認められている<sup>2)</sup>。

その使用量は、150 mg/day (分2) となっているが、ふらつき・転倒などの事故を防ぐ意味で、50 mg/day (分2) から始めて増量していったほうがよい。

## 2. アミトリプチリン

プレガバリン、ガバペンチンが発売されるまでは帯状疱疹後神経痛など神経障害性疼痛治療薬の代表であった。口渴、ふらつき、尿閉などの副作用によって継続投与や増量が困難なことが少なくない。

使用量は、10 mg/day (分1 眠前投与) で開始し、徐々に増量する。海外では150 mg/day まで増量するとされているが、わが国では副作用で継続できなくなることが多く50 mg/日を超えることは少ない。

## 3. ترامドール

トラマドールは、オピオイド受容体に作用する鎮痛薬であるが、 $\mu$  受容体に対しては中等度の親和性を持つ一方で、下行抑制系に対してはセロトニン・ノルアドレナリンの再取り込みを阻害することで下行抑制系を賦活化し鎮痛効果を発揮する“atypical” なオピオイドである<sup>3)</sup>。副作用はオピオイドとほぼ同じで吐き気、便秘、眠気などであるが、便秘に関してはオピオイドよりも軽い。

使用量は、100 mg/日 (分4:6 時間毎投与) で開始して、症状に応じて400 mg/日まで増量する。先行するオピオイドがある場合には副作用はあまり出現しないことが多い。オピオイドとの併用に関しては併用注意とされているが、臨床上是併用しても特に問題となることはない。

## 4. ガバペンチン

プレガバリンと作用機序は似ており、下行性抑制系にも作用する点が異なるが臨床上の作用に差は認められない<sup>4)</sup>。プレガバリンが末梢神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛に適応が認められている一方で、ガバペンチンの適応症はてんかんの二次性全般化発作、部分発作であるので保険適応上からわが国ではプレガバリンを使用すべきである。

カルバマゼピンは、三叉神経痛に使用されるに

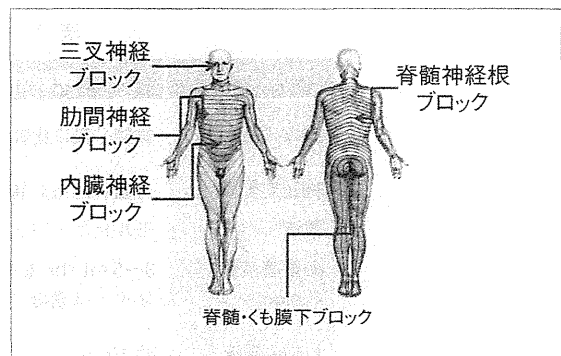


図2 がんの痛みに行う神経ブロック

限定されるべきであり、オピオイドが効かないときの鎮痛補助薬としては推奨できない。

上記薬剤を順に投与し、効果が見られれば増量し、効果がなければ投与を中止する。効果を認めず増量したのち残存する神経障害性疼痛がある場合には他剤を併用していくこともある。いずれにしても、症状の改善度、副作用の発現を観察しながら患者ひとりひとりに合わせて Try and error で使用することが重要である。決してオピオイドで取れない痛みを改善してくれる救世主のような見方をせずに、あくまで「補助」薬として併用するのが望ましい。

## ●神経ブロック療法の選択

わが国では非がん性慢性疼痛患者に初期からオピオイドが使用されることは少なく、多くはオピオイドが使用される前に末梢神経ブロック、神経根ブロック、交感神経ブロックなどの神経ブロック療法が実施されている。痛みの治療経過でオピオイド使用後に神経ブロックが選択されるのはがん性疼痛である。がん性疼痛に使用される神経ブロック療法はエタノールやフェノールを使用した神経破壊が主である。がん性疼痛でよく選択される神経ブロックを図2に示す。

顔面にできた上顎腫瘍や下顎腫瘍では顔面の痛みが強くなることがある。三叉神経ブロックが有効であるが、痛みが出現したときには腫瘍が大きくなっているために実施不可能であることが多い。

表 2 脊髄鎮痛法の適応

	硬膜外腔鎮痛法	脊髄くも膜下腔鎮痛法
痛みのある部位	脊髄分節に比較的限局しているとき	下半身・上半身などや広範囲の痛みにも可
神経支配領域	脊髄神経系の神経支配領域の痛み	胸部脊髄神経以下の痛み
薬液	モルヒネ・フェンタニル	モルヒネ・フェンタニル
必要薬液量 (volume)	3~5 mL/hr を維持しながらオピオイドは濃度で調整する	0.1~1.0 mL/hr でオピオイドは濃度調整する
1日必要量	約 100 mL	ポンプの種類によるが、3 mL~20 mL

また、頭蓋底への浸潤では効果が乏しい。

肋骨転移、胸膜浸潤などで胸壁の一部に痛みが限局している場合は、肋間神経ブロック（局所麻酔）で鎮痛効果を確認した後、胸部脊髄神経根ブロックあるいは脊髄くも膜下脊髄神経ブロックで神経破壊を行うとよい。

膵臓癌、胆管癌など上腹部の内臓痛には腹腔神経叢ブロックを、腹部・下腹部の痛みには上腸間膜動脈神経叢ブロック、下腸間膜動脈神経叢ブロックを、骨盤内腔の痛みには上下腹神経叢ブロックがよい適応となる。

肛門部、会陰部の痛みには脊髄くも膜下フェノールサドルブロックが適応となる。

いずれのブロックも神経破壊による合併症の危険性についてはよく説明しておくてはならない。特に、腹腔神経叢ブロックによる起立性低血圧、フェノールサドルブロックによる排尿排便障害、下肢運動麻痺に注意が必要である。

神経破壊によってすべてのオピオイドを中止できるようになることはまれであるが、除痛できずに増やしてきたオピオイドを減量することが可能となることが多い。注意点として、神経ブロックが奏効すると劇的に痛みが軽減することがあり、それまでに使用してきたオピオイドが相対的に過量となり傾眠、呼吸抑制などが起こることがある。その場合、速やかにそれまで使用していたオピオイドを減量する。減量の方法は、オピオイドの種類に関わらず痛みが再出現するまで半分量/日のペースで減量する。

脊髄刺激、硬膜外刺激電極埋め込みについては、

ペインクリニック医師、脳神経外科、整形外科に相談し、慎重にその適応を判断してもらったほうがよいと思われる。オピオイドが効かないときにすぐに代替治療法として適用できる治療法ではない。

### ●脊髄鎮痛法の選択

脊髄鎮痛法は、痛みが比較的限局し、オピオイドの全身投与では鎮痛効果が不十分で、その副作用が患者さんのQOLをいちじるしく妨げているときに考慮する。オピオイドに局所麻酔薬を合わせた鎮痛法ではあるが、脊髄近傍に投与することで必要オピオイド量を減量することができ、神経障害性疼痛にも効果を示す。硬膜外腔鎮痛法、脊髄くも膜下腔鎮痛法のいずれを選択するかの参考基準を表2に示す<sup>5</sup>。

痛みの範囲が脊髄神経支配領域の一部に限局している場合は硬膜外腔鎮痛法を、広範囲または複数部位に点在する場合は脊髄くも膜下腔鎮痛法を選択する。硬膜外腔鎮痛法は持続投与量を3~5 mL/hrで維持するため、必要な薬液量が100 mL/日となり2~3日に1回の薬液充填となるため在宅での管理には向かない。脊髄くも膜下腔鎮痛法では、薬液が脳脊髄液のなかを拡散するため高濃度のオピオイドを少量投与すればよく、薬液充填が1週間に1回（約100 mL充填で0.5 mL/hrのとき）となり在宅疼痛管理に適している。

絶対的禁忌は、出血傾向がある場合、全身感染がある場合、免疫抑制が強い場合、穿刺部位・ポート設置部位の皮膚感染がある場合、感染性髄

膜炎がある場合、本人・家族が治療を望まない場合などが挙げられる。相対的禁忌として、患者の予後が週単位の場合や、退院後に疼痛管理をしてくれる社会的資源がない場合などである。硬膜外腔や脊髄くも膜下腔へのカテーテル留置に際しては、その手技に熟練している麻酔科医、ペインクリニック医師、経験者に依頼することが望ましい。

脊髄鎮痛法に使用するオピオイドにはモルヒネとフェンタニルとがある。フェンタニルは脂溶性が高く、経皮投与も脊髄近傍投与も同じ量が必要になるため、水溶性のモルヒネが選択される。モルヒネを投与経路で見た場合の鎮痛に対する効力比を表3に示す<sup>6)</sup>。内服オピオイドから変更する場合、効力比を参考に投与量を変更するが、計算

上の等鎮痛用量の50~75%から開始してタイトレーションするほうが安全である。

当院で使用しているモルヒネおよびフェンタニルの初期投与量について表4に示す。局所麻酔薬にはモルヒネと併用すると双方の必要量を減らす (opioid sparing effect) ことができるブピバカインを使用する。あくまでモルヒネ主体の鎮痛であり、局所麻酔薬は低濃度で使用する。これは、交感神経の抑制や運動麻痺を避けるためである。

脊髄鎮痛法は中・長期的に使用することが多いため、カテーテルの抜去、破損などのリスクがある。持続投与を行う場合は、皮下ポートなどと接続してこのようなリスクを回避する必要がある(図3)。海外では皮下埋め込み型ポンプがあるが、わが国では脊髄疾患のバクロフェン投与用にしか使用できない。今後の適応拡大に期待したい。

表3 モルヒネの投与経路と効力比

投与経路	効力比
内服	1
皮下投与	2
静脈内投与	3
硬膜外腔投与	20
脊髄くも膜下腔	300

#### まとめ

オピオイドは鎮痛薬のなかでは臓器障害を起こすことなく痛みを軽減することが可能な薬剤である。しかしながら万能の鎮痛薬ではなく、どのような「痛み」でも取り除けるわけではない。オピオイドで痛みが取り除けないときは、その原因、病態を再確認したうえで他の治療法がないかを探

表4 脊髄鎮痛法におけるモルヒネ濃度の初期設定

	モルヒネ濃度	局所麻酔薬	持続投与量
硬膜外腔	0.1 mg/mL	0.05%レボブピバカイン	3~5 mL/hr
	調整例：機械式 PCA ポンプ 4 mL/hr 総充填量が 300 mL の場合、 ・モルヒネ注射薬 30 mg (3 mL) ・0.5%レボブピバカイン 30 mL ・生理食塩水 267 mL		
脊髄くも膜下腔	0.1 mg/mL	0.05~0.10%ブピバカイン	0.1~1.0 mL/hr
	調整例：機械式 PCA ポンプ 0.5 mL/hr 総充填量が 100 mL の場合、 ・モルヒネ注射薬 10 mg (1 mL) ・脊麻用 0.5%等比重ブピバカイン 10 mL ・生理食塩水 89 mL ※シリンジタイプやディスポーザブルタイプでは 60 mL 以下の規格が多いが、わかりやすくするために 100 mL 充填での調整例を示した。		

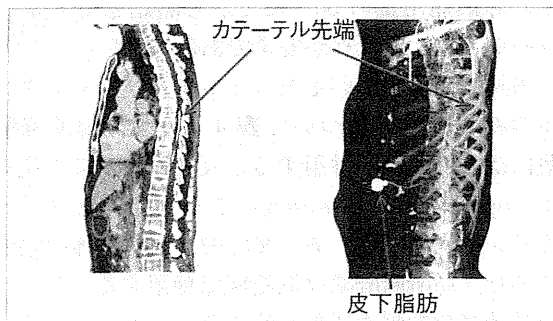


図 3 硬膜外・脊髄くも膜下カテーテル留置および皮下アクセスポート設置

すべきである。病態治療、鎮痛補助薬の使用、神経ブロックの適用など、痛みに対して多面的かつ柔軟に対応することが寛容である。

文 献

1) Attal N, Cruccu G, Haanpaa M. et al. : EFNS guidelines

on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 13 : 1153-1169, 2006

2) Salf MW, Syrigos K, Kaley K. et al. : Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 30(7) : 2927-2933, 2010

3) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W. et al. : Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260 : 275-285, 1992

4) Bockbrader HN, Wesche D, Miller R. et al. : A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 49(10) : 661-669, 2010

5) 服部政治, 佐野博美, 大里彰二郎, 他 : 難治性癌性疼痛の治療—脊髄鎮痛法. *整形外科* 61 : 949-954, 2010

6) Kalso E, Heiskanen T, Rantio M. et al. : Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain : a double-blind cross-over study. *Pain* 67 : 443-449, 1996

# 患者視点の新しい透析治療

—わかりやすい計画から実際の処方まで

政金生人(矢吹嶋クリニック・院長) : 著

患者の訴えの正しさを証明した安楽な透析の実践のために

透析治療に携わるすべての人(それは患者も含めて)が知りたいことは、目の前でされている透析がよい治療なのか、そうでないのかということである。そして、もしよくないとしたらどのように変えていったらよいのかという道標である。

著者は長い経験によって、患者に負担のかからない、よい透析を実践するため、愛Pod計画(Patient oriented dialysis)を導入して、日常臨床に取り込み、患者の負担を軽減している。愛Pod計画におけるよい透析とは、①血圧が下がらず安楽である、②透析後の疲労感がない、③かゆみ、イライラがない、④日常を快適に過ごす、⑤体重が減らない、などというまさに患者のためのよい透析である。

本書を通じて、日本の透析医療が大きく変わり「患者の視点からの血液透析治療」が実践されて、医療者、そして患者が幸せになることを願うものである。透析医療に従事されているすべての医療関係者に必携の書としてお薦めする。



B5判 134頁  
定価3,150円  
(本体3,000円+税5%)  
ISBN978-4-88002-724-1



株式会社 新興医学出版社  
〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895  
http://www.shinkoh-igaku.jp  
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp



# Prevalence of Malignant Hyperthermia and Relationship with Anesthetics in Japan

## Data from the Diagnosis Procedure Combination Database

Masahiko Sumitani, M.D., Ph.D.,\* Kanji Uchida, M.D., Ph.D.,\* Hideo Yasunaga, M.D., Ph.D.,† Hiromasa Horiguchi, Ph.D.,‡ Yoshiomi Kusakabe, M.D.,§ Shinya Matsuda, M.D., Ph.D.,|| Yoshitsugu Yamada, M.D., Ph.D.#

### ABSTRACT

**Background:** Malignant hyperthermia (MH) is a rare but life-threatening disease that occurs during general anesthesia. The actual prevalence of MH remains unclear, and the association between MH and various anesthetic drugs remains controversial because of a lack of universal reporting.

**Methods:** Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database, we collected data of inpatients who had general anesthesia between July and December 2006–2008. Patients' age, gender, diagnoses, procedures, and the use of drugs during anesthesia, including volatile agents, muscle relaxants, and propofol, were investigated. Univariate comparisons were made to examine the relationship of each anesthetic drug or demographic factor with the occurrence of MH.

**Results:** Of 1,238,171 surgical patients undergoing general anesthesia, we identified 17 MH patients (odds ratio: 13.7, 95% CI 7.2–20.3 per million). Only one in-hospital death was identified. Men were significantly more likely to contract MH (odds ratio: 3.49; 95% CI 1.14–10.7;  $P = 0.029$ ). No MH patient was found among 19,871 suxamethonium users. The prevalence of MH was relatively high in users of sevoflurane (odds ratio: 15.0; 95% CI 7.1–22.9 per million)

\* Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, † Associate Professor, ‡ Assistant Professor, Department of Health Management and Policy, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, § Clinical Fellow, Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital, || Professor, Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan, # Professor, Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, University of Tokyo Hospital.

Received from the Department of Health Management and Policy, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. Submitted for publication March 28, 2010. Accepted for publication September 23, 2010. Funded by Grants-in-aid for Research on Policy Planning and Evaluation (Grant number: H19-Policy-001) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Chiyoda, Tokyo, Japan.

Address correspondence to Dr. Sumitani: 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan. [sumitanim-ane@h.u-tokyo.ac.jp](mailto:sumitanim-ane@h.u-tokyo.ac.jp). Information on purchasing reprints may be found at [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org) or on the masthead page at the beginning of this issue. ANESTHESIOLOGY's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

Copyright © 2010, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology 2011; 114: 84–90

### What We Already Know about This Topic

- In Japan, the prevalence of malignant hyperthermia was estimated to be 1:60,000

### What This Article Tells Us That Is New

- Using a national database of more than 1.2 million inpatients, malignant hyperthermia was diagnosed in 17 (rate, 1:73,000), and males were three times more likely to be diagnosed

and rocuronium (odds ratio: 24.3; 95% CI 4.9–43.8 per million) compared with nonusers but was not statistically significant.

**Conclusions:** No single drug was significantly associated with the occurrence of MH. Data should be continuously compiled, and further analyses with larger numbers of cases are necessary to identify possible causative agents.

**M**ALIGNANT hyperthermia (MH) is a potentially life-threatening pharmacogenetic disease associated with abnormal intracellular calcium regulation that occurs during general anesthesia.<sup>1</sup> The essential biochemical abnormality of MH is characterized by an increase in the release of calcium ions in skeletal muscle cells caused by genetic mutations mainly in two genes: ryanodine receptor type 1 (RYR1) and CACNA1S.<sup>2</sup> In addition to these genes, more than one MH-susceptible allele has been identified.<sup>3</sup>

In previous Western studies, the estimated prevalence of MH ranged widely from 1:10,000 to 1:220,000.<sup>4,5</sup> In Japan, the prevalence of MH was presumed to be approximately 1:60,000.<sup>6</sup> In New York State, the prevalence of MH was confirmed to be 9.6 per million surgical discharges using a macroscale database.<sup>7</sup> However, these figures were based on rough estimates or data from limited geographical areas. A national prevalence of MH remains unclear because of a paucity of universal reporting in any country.

Investigations on the drugs that might trigger MH have still not reached any conclusions. A well-known potential risk factor for MH is the use of depolarizing muscle relaxants (suxamethonium) or volatile anesthetic agents (sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane).<sup>1,8–10</sup> However, the association between other anesthetic agents and MH occur-

rence remains unclear. Nondepolarizing muscle relaxants (vecuronium, pancuronium, and rocuronium) are considered to be safer than suxamethonium, but this still has not been fully evaluated. It is controversial whether propofol can induce MH.<sup>11–13</sup>

In this report, we verified the prevalence of MH in Japan and analyzed the relationship between the use of several drugs administered during general anesthesia and the occurrence of MH, using a nationally representative inpatient database, the Japanese Diagnosis Procedure Combination (DPC) database.

## Materials and Methods

### DPC Database

The DPC is a case-mix system, which is similar to the diagnosis-related groups in Medicare in the United States. This patient classification system was launched in 2002 by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and linked with a lump-sum payment system. Key objectives of the DPC system are to implement a standardized electronic claims system and to provide transparency of hospital performance.<sup>14</sup> All 82 university teaching hospitals are obliged to adopt the DPC system, but adoption by community hospitals is voluntary. The survey of the DPC hospitals is conducted between July 1 and December 31 each year by the DPC Research Group, in collaboration with the Ministry of Health, Labor, and Welfare.<sup>15–17</sup> Not only administrative claims data, but also detailed patient data, are collected for all inpatients discharged from the participating hospitals between July 1 and December 31. Data are used mainly for profiling practice patterns, refinement of case-mix classification, and health policy planning, such as resource allocation. The survey started in 2003 with 82 teaching hospitals, and the number of participating hospitals steadily has increased: 262 in 2006, 926 in 2007, and 855 in 2008. Today, DPC hospitals are distributed throughout Japan. Data on all the acute-care patient admissions in the participating hospitals were compiled, and the capture rate of patient admissions was 100%. The numbers of patients included were 1.08, 2.99, and 2.86 million in 2006, 2007, and 2008, respectively. The number in 2008 (2.86 million) represented approximately 40% of all inpatient admissions to acute-care hospitals in Japan. All of the data for each patient were recorded at discharge. Hospitals sent all of the anonymous data for each month between July and December to the research group, and data were compiled in the database server in the Department of Health Management and Policy at the University of Tokyo.

The database includes the following data: location of hospitals; patients' age and gender; diagnoses and comorbidities at admission and complications after admission recorded with text data in the Japanese language and the International Classification of Diseases, 10th Revision codes; procedures coded with Japanese original codes; drugs and devices used; lengths of stay; and discharge status.

The DPC database partially corresponds to the Nationwide Inpatient Sample in the United States<sup>18</sup> but has several unique advantages. In the DPC database, complications that occurred after admission are clearly differentiated from comorbidities that were already present at admission. To optimize the accuracy of the recorded diagnoses, physicians in charge are obliged to record the diagnoses with reference to medical charts. At discharge, the diagnoses and comorbidities were registered to the DPC database once per admission. Medical clerks and licensed medical information managers accurately record the dates of all major and minor procedures and of drug administration and device use. Physicians and hospitals have a strong incentive for data compliance because it is mandatory to obtain the DPC-based reimbursement of medical fees.

### Data Extraction

From the DPC database, we identified records of all patients who underwent surgical procedures with general anesthesia in 2006–2008. We extracted information on patients' age and gender and the use of several potentially causative drugs, including volatile anesthetic agents (sevoflurane, isoflurane, enflurane, and halothane), muscle relaxants (suxamethonium, vecuronium, pancuronium, and rocuronium), and propofol.

For the identification of MH patients from the database, we performed a free text search with the term *malignant hyperthermia* (*akusei-konetsu* in Japanese), using Microsoft SQL Server 2008 software (Microsoft Corp., Redmond, WA). With regard to identification of MH patients, a simple search using the specific International Classification of Diseases code for MH (T883) was considered unreliable. Because T883 was rarely used and physicians and medical information managers in Japan were unfamiliar with the choice of T883 code, miscoding, such as a coding of R509 (fever, unspecified), could occur. For this reason, we performed a text-based search to accurately capture all of the patients with a diagnosis of MH. To ensure the reliability of the search results, two authors (Yasunaga and Horiguchi) independently performed these procedures.

Detailed profiles of the MH patients were collected, including age, gender, comorbid diagnoses, surgical procedures, use of causative agents, and use of dantrolene.

This study was based on a secondary analysis of the administrative claims data. Given the anonymous nature of the data, the requirement for informed consent was waived. Study approval was obtained from the Institutional Review Board in University of Occupational and Environmental Health (Kitakyushu, Fukuoka, Japan).

### Statistics

Univariate logistic regression analyses were performed to examine the relationship of each anesthetic drug or demographic factor with the occurrence of MH. The threshold for

**Table 1.** Patients' Backgrounds and Use of Potentially Problematic Anesthetic Agents ( $N = 1,238,171$ )

Patient Characteristics and Anesthetic Agents	<i>N</i>	%
Patient gender		
Male	597,148	48.2%
Female	641,023	51.8%
Patient age (yrs)		
0–29	222,104	18.0%
30–69	650,571	52.6%
≥70	365,496	29.4%
Volatile anesthetic agents		
Sevoflurane	932,771	75.3%
Isoflurane	33,231	2.7%
Halothane	682	0.1%
Enflurane	35	0.0%
Muscle relaxants		
Suxamethonium	19,871	1.6%
Vecuronium	782,899	63.2%
Pancuronium	11,286	0.9%
Rocuronium	246,572	19.9%
Propofol	949,694	76.7%

significance was set at  $P < 0.05$ . All statistical analyses were conducted using the software Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL).

## Results

Of 6.9 million inpatients in the DPC database, a total of 1,238,171 surgical patients, who underwent general anesthesia, were identified during the survey period, including 344,224 (27.8%) in teaching hospitals and 893,947 (72.2%) in community hospitals. Table 1 shows the surgical patients' backgrounds and the use of potentially causative anesthetic agents. Overall, 48% of patients were men, and 18% were at least 29 yr of age. Sevoflurane was applied in approximately 75% of patients, whereas isoflurane, halothane, and enflurane were rarely used. Suxamethonium was infused in only 1.6% (19,871) of patients. Approximately 63% were given vecuronium, 20% were given rocuronium, and pancuronium was rarely used. Propofol was administered to 77% of patients.

We identified 17 patients with a diagnosis of MH during the study period. The two authors who independently per-

**Table 2.** Details of Cases with Malignant Hyperthermia

No.	Gender	Age	Diagnosis	Surgery	Dead or Alive	Iso, Sev	Hal, Enf	Sux	Vec	Pan	Roc	Pro	Dan
1	M	49	Acute epidural hematoma	Open craniotomy	Dead	+	–	–	+	–	–	–	+
2	M	12	Acute appendicitis	Appendectomy	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
3	M	28	Acute appendicitis	Appendectomy	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
4	M	59	Rectal carcinoma	Low anterior resection	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
5	M	60	Lung carcinoma	Thoracoscopic lobectomy	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
6	M	64	Metastatic chest wall tumor	Tumor resection	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
7	M	71	Volvulus of sigmoid colon	Hemicolectomy	Alive	+	–	–	+	–	–	+	–
8	M	77	Rectal carcinoma	Low anterior resection	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
9	F	61	Pancreatic head carcinoma	Pancreaticoduodenectomy	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
10	F	80	Thoracic aortic aneurysm	Aortic arch replacement	Alive	+	–	–	+	–	–	+	+
11	M	1	Undescended testicle, bilateral	Orchiopexy	Alive	+	–	–	–	–	–	–	–
12	M	30	Repeated shoulder abarticulation	Shoulder synovectomy	Alive	+	–	–	–	–	+	–	+
13	M	69	Lung carcinoma	Thoracoscopic lobectomy	Alive	+	–	–	–	–	+	+	+
14	F	62	Descending colon carcinoma	Colectomy	Alive	+	–	–	–	–	+	–	–
15	M	19	Auditory ossicle malformation	Tympanoplasty	Alive	–	–	–	–	–	+	+	–
16	M	41	Distal clavicle fracture	Open reduction and internal fixation	Alive	–	–	–	–	–	+	+	–
17	F	2	Severe respiratory depression	Tracheostomy	Alive	–	–	–	–	–	–	+	–

Dan = dantrolene; Enf = enflurane; Hal = halothane; Iso = isoflurane; Pan = pancuronium; Pro = propofol; Roc = rocuronium; Sev = sevoflurane; Sux = suxamethonium; Vec = vecuronium.

**Table 3.** Incidence of Malignant Hyperthermia and the Odds Ratio in Each Subgroup

Characteristics and Anesthetic Agents	Gender and Age	N	MH	Incidence [95% CI] (per 1 Million)	Odds Ratio [95% CI]	P Value
Gender	Females	641,023	4	6.2 [0.12–12.4]	Reference	0.029
	Males	597,148	13	21.8 [9.9–33.6]	3.49 [1.14–10.7]	
Age	≥ 30 yr	1,016,067	12	11.8 [5.1–18.5]	Reference	0.226
	0–29 yr	222,104	5	22.5 [2.8–42.2]	1.91 [0.67–5.41]	
Sevoflurane		932,771	14	15.0 [7.1–22.9]	1.53 [0.44–5.32]	0.505
Vecuronium		782,899	10	12.8 [4.9–20.7]	0.83 [0.32–2.18]	0.831
Rocuronium		246,572	6	24.3 [4.9–43.8]	2.19 [0.81–5.93]	0.122
Propofol		949,694	12	12.6 [5.9–19.9]	0.73 [0.26–2.07]	0.729

CI = confidence interval; MH = malignant hyperthermia.

formed the text-based search obtained the same results. The prevalence was calculated to be approximately 13.7 per million patients (or 1:73,000), and the 95% CI was 7.2–20.3 per million. None of the 1,238,171 patients had a preoperative diagnosis of MH. None of the 17 MH patients had a comorbid disease that was likely to constitute a risk factor for MH (e.g., Duchenne muscular dystrophy).

Table 2 shows the details of the 17 patients with MH. Only one in-hospital death was identified (patient no.1); a 49-yr-old man, who underwent open craniotomy for acute epidural hematoma, and was given sevoflurane and vecuronium. Of the 17 MH patients, 14 were given sevoflurane, 10 vecuronium, 6 rocuronium, and 12 propofol, whereas no MH patient was found in patients who received isoflurane, halothane, enflurane, suxamethonium, or pancuronium. All 10 patients who were given vecuronium also received sevoflurane. Of the three patients without sevoflurane (patients no. 15, 16, and 17), all received rocuronium and two received propofol. Dantrolene was administered to 11 of 17 MH patients.

Table 3 shows the prevalence of MH in each subcategory, and the results of the univariate logistic regression analyses. Men were approximately 3.5 times more likely to have MH (odds ratio: 3.49; 95% CI 1.14–10.7;  $P = 0.029$ ). The prevalence of MH in patients at least 29 yr of age was relatively high compared with those older than 30 yr (22.5; 95% CI 2.8–42.2 vs. 11.8; 95% CI 5.1–18.5 per million), but the difference was not significant. The rate of MH was relatively high in sevoflurane users (15.0; 95% CI 7.1–22.9 per million) or rocuronium users (24.3; 95% CI 4.9–43.8 per million), but no statistical significance was found for any drug.

## Discussion

### Diagnosis of MH

There are no validated gold-standard MH diagnostic criteria globally. The diagnosis of MH is based on clinical presentation with or without laboratory testing (e.g., caffeine halothane con-

tracture test). In the Clinical Grading Scale developed by Larach *et al.*,<sup>19</sup> differential weighting is given to each of the manifestations of MH, but not all the tests can be performed in an individual MH episode. In Japan, the original MH criteria established by the Japan Society of Anesthesiologists are widely used and consist of two elements: body temperature increase (more than 40°C or more than 38°C with a markedly increasing rate [*i.e.*, > 0.5°C per 15 min]) and other clinical presentations of MH (e.g., tachycardia, arrhythmia, metabolic acidosis, muscle rigidity, and myoglobinuria).

Our study identified 17 patients diagnosed as MH during the study period in Japan, based on the designation as MH by the physicians in charge. The anesthesiologists in charge were responsible for diagnosing MH. However, we could not confirm whether the patients definitely fulfilled the MH criteria because we could not obtain information on the detailed clinical features or laboratory data through the DPC database.

### Prevalence and Patient Fatality Rate in MH

A marked advantage of the DPC database is its population representativeness. According to the Survey of Medical Institutions 2008 in Japan,\*\* the number of surgeries under general anesthesia performed throughout Japan was 187,097 per month. Our survey included 1,238,171 patients during a total of 18 months, which represented approximately 36.8% (1,238,171/18/187,097) of all surgeries under general anesthesia in Japan. Our results showed the actual prevalence of MH (13.7 per 1 million) in the Japanese population between 2006 and 2008, which was similar to the roughly estimated figure (16.7 per 1 million) presented in a previous Japanese report.<sup>6</sup> Our study was the first to confirm the actual nationwide prevalence of MH, based on large-scale cross-sectional data.

According to the reported evidence, the genetic background related to MH seems to be different between Japanese and Western patients. For example, recent progress in screening for causative MH mutations of the RYR1 gene has shown a genetic diagnosis in 30–50% of Swiss MH families, whereas only one Japanese family was reported to have the MH mutation.<sup>20,21</sup> The detection rate of RYR1 mutations in Japanese MH patients was lower than that in North Ameri-

\*\* Survey of Medical Institutions 2008. Vital and Health Statistics Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/08/index.html>. Accessed August 13, 2010.