

# 痛み・ ペインクリニック

1.

緩和医療最前線  
.....43

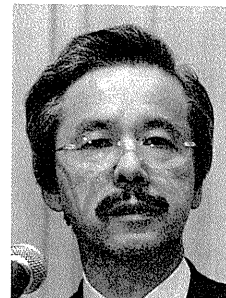
国立がんセンター中央病院  
緩和ケアチーム、緩和医療科  
的場 元弘



2.

局所麻酔薬の薬理と合併症  
.....55

旭川医科大学 麻酔蘇生学講座  
岩崎 寛



3.

疼痛治療に必要なCTとMRI  
.....65

禎心会病院 ペインクリニックセンター  
表 圭一



# 緩和医療最前線

## 的場 元弘

国立がんセンター中央病院  
緩和ケアチーム、緩和医療科

2006年、「がん患者の置かれている状況に応じて本人の意思を十分に尊重して治療の選択ができるように」とうたった“がん対策基本法”が成立し、2007年4月1日より施行された。癌患者の苦痛のなかで最も頻度が高いものは、癌疼痛であるが、先進国におけるモルヒネの使用量の低さから考えても、十分な治療が行われている患者は少ないと考えられる。ここでは、疼痛治療を中心に、癌緩和医療の現在について解説する。

### がん対策基本法

2006年、がん対策基本法が成立し、2007年より施行されました。その基本理念は、

- ①がんの克服を目指し、がん移管する専門的、学際的または総合的な研究を推進するとともに、研究等の成果を普及・活用し、発展させること
- ②がん患者がその居住する地域にかかわらず、科学的知見にもとづく適切ながん医療を受けることができるようにすること
- ③がん患者がおかれている状況に応じ、本人の意向を十分に尊重して治療法等が選択できるようがん医療を提供する体制を整備すること

と、本人の意思を十分に尊重して、治療の選択ができるようにしなければならない、ということがうたわれています。

また、「がん患者の療養生活の質の維持向上」の第十六条\*1により、疼痛の緩和として、症状の緩和を行うことが、法律により義務づけられています。それから、患者の療養生活の維持向上に関する研修を医療機関はしっかり行わなければならないということ、患者の居宅におけるサポートもしっかりしなければならない、ということが示されています。

ます。

また、がん対策推進基本計画が策定されました（2007年6月）。このうち緩和医療に関係のあるものとしては、まず「患者・家族の苦痛軽減と療養生活の質の向上」が全体の目標とされています。これは癌の療養において非常に大きなことです。そして、重点課題と主な目標として、「がん治療の初期から緩和ケアを実施すること」、数値目標として「10年以内にかん医療にかかわる全医師が緩和ケアの基本的な知識を習得すること」、が定められています。痛みの治療について麻酔科医が果たさなければならない役割は、非常に大きくなってきています。

### 麻薬管理マニュアル

図1は国際麻薬統制委員会が出しているデータで、各国のモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの消費量を、経口モルヒネの臨床容量で換算・積算したグラフです。モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルそれぞれで、国によって使用量にばらつきがありますが、総じて米国が一番多く、日本は世界のG7のなかで最も消費量が少ない、ということになります。

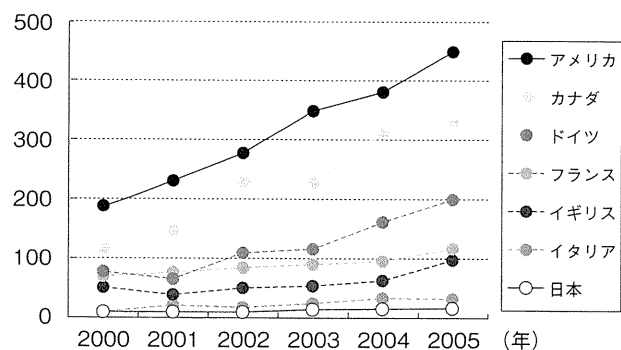
1996年から2000年頃までに、日本でのモルヒネの消費量は約100倍に増えていますが、それぐらいの増加では、他の先進国にまったく太刀打ちできないほど少ないということが、よくわかります。このような「鎮痛薬が十分

\*1 第十六条 国及び地方公共団体は、がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること、医療従事者に対するがん患者の療養生活の質の維持向上に関する研修の機会を確保することその他のがん患者の療養生活の質の維持向上のために必要な施策を講ずるものとする。（下線、引用者）

▼図1 人口当たりの医療用麻薬の消費量の先進国間での比較  
(2006年国際麻薬統制委員会資料より算出)

モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンの合計消費量（鎮痛効果の強さを、モルヒネ1、オキシコドン1.5、フェンタニル100として計算）

(kg/百万人)



に使われていない」という状況は、重要な指標と考えています。

### 麻薬管理マニュアルの改定

2006年12月に厚生労働省の麻薬対策課では、麻薬管理マニュアル\*2の改定を行いました。

癌の痛みの治療にかかわる方にぜひ知っておいていただきたい改定点は、麻薬施用者である医師の指示によって、病院や診療所の薬剤師または看護師が、麻薬および麻薬処方箋を患者に届けることができるようになったという点です。これまで、法律上は薬剤師が届けることはできなかったのですが、4月の薬剤師法の改定で、まったく問題なく届けられるようになりました。

また、今までも、病棟に臨時にモルヒネの注射が置いてある場合があります。しかし、その場合は注射薬に限られていました。今回の改定では内服薬、坐薬、貼付薬、つまりMSコンチン、オキシコンチン、カディアンなどの内服薬、アンベックなどの坐剤、デュロテップパッチなどの貼付薬を、定数保管できるようになりました。これで、必要なときに薬剤部まで取りにいかなくても、仮払いをして、すみやかに使用することができるようになりました。また、夜間・休日の対応としての仮払いも、もちろん注射以外でもできるようになったというのが大きな変化だと思います。

\*2 国立がんセンターがん対策情報センターのがん情報サービス (<http://www.ncc.go.jp/jp/cis/index.html>)にある医療者向け情報「医学情報」の中に麻薬の管理マニュアルについての項目がある。そこから、普通は都道府県や薬局におさまっているものなのでなかなか見ることができない「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」と「薬局における麻薬管理マニュアル」をPDFで落とすことができる。

もう一つ大きな変化があります。入院中の患者が、モルヒネやオキシコドンなどのレスキュードーズを自己管理することは認められず、病棟・病院管理ということで、いったんすべてが取り上げられていました。患者が痛くてナースコールを押すと、看護師がそれを金庫から持ってきて渡す、となるわけで、非常に手間がかかります。入院しているほうが、痛みを訴えてから鎮痛が行われるまでの時間が長いという現象が起こっていました。しかし、今回の改定で、本人にとっての最低限の量を自己管理することは差し支えないということが明記されました。今までも自己管理をしてはいけないとはどこにも書いてなかったのですが、今回はそれを明記することで患者にとってスムーズな鎮痛が可能になりました。休日や連休前には、本人に数日分を渡しておいて、自分で管理をしてもらうことができます。

ただ、これを実施しようとする、なくしたときには麻薬管理者の責任になるからということで、これだけでは各施設で実施してもらえない。そこで、これに関しては患者が自己管理をしている麻薬が紛失した場合においては、盗難の可能性がなければ事故届を出す必要もない、ということまで明記してあります。現場としてはかなり使いやすい状況になってきていると思います。

これは病院組織として決定しなければ動き出さないことであり、ぜひ組織のなかで話し合い、柔軟に運用していただきたいと思います。

## アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは、癌疼痛の治療にはあまり使われていないと思います。アセトアミノフェン自体は末梢でのCOX阻害作用がありません。解熱鎮痛作用はあっても、抗炎症作用がなく、胃腸障害や腎機能障害を起こしにくく、また血小板の凝集機能に影響せず、血小板機能が非常に悪い患者、腎障害がある患者でも非常に使いやすいというメリットがあります。

ただ、錠剤は200mgや300mgという比較的低規格のものしかなく、錠剤は少し大きめで、若干飲みにくいということがあります。原末と10倍散程度の散剤があります。解熱・鎮痛作用は、アスピリンと同等です。

臨床用量と毒性発現量の差が大きく、安全性は非常に高いのですが、実は、鎮痛メカニズムはよくわかっていません。肝毒性が強調されており、しばしば大きな問題とされていますが、比較的安全性の高い、欧米では最も優先的に使われる薬物の一つです。

投与量は、わが国の添付文書では1回300～500mg、

▼表 1 アセトアミノフェンの投与量

		1回投与量	投与間隔	日投与量	1回最大投与量	1日最大投与量
日本	能書	300～500 mg	6～8時間	900～1500 mg	500 mg	1500 mg
	SCORE-G*	700～900 mg	6時間	2700～3600 mg	1000 mg	4000 mg
イギリス		500～1000 mg	4～6時間	2000 mg～		
アメリカ		650 mg	体重 4時間	3900 mg	1000 mg	4000～6000 mg
		975 mg	≥ 50kg 6時間			
		10～15 mg/kg	体重 4時間			
		15～20 mg/kg	< 50kg 6時間			

\*Symptom Control Reserch Group の多施設研究による。

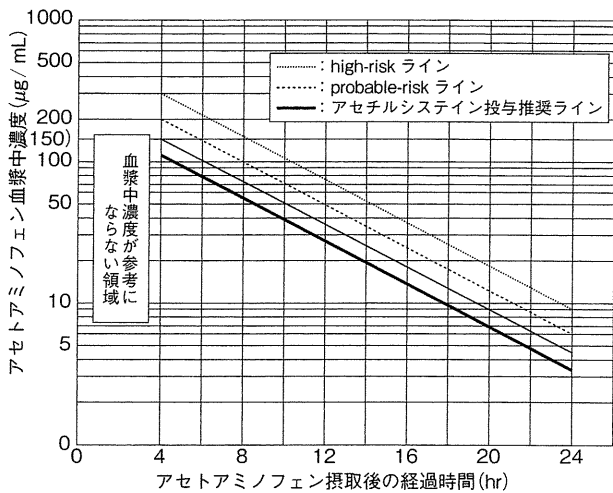
▼図 2 アセトアミノフェンの血中濃度と肝障害リスク

(Anderson PO. Handbook of Clinical Drug Data, 10th ed. New York : McGraw-Hill, 2001 : 16. より)

重篤な肝毒性発現：投与後 4 時間で 300 mg/L 以上, 12 時間で 45 mg/L 以上

肝毒性発現の関連性低い：投与後 4 時間で 120 mg/L 以下, 12 時間で 30 mg/L 以下

細い点線がハイリスク, 少し太めの破線がリスクが出てくるところ。そして, 実線が予防的に解毒剤を投与したほうがよい投与量である。

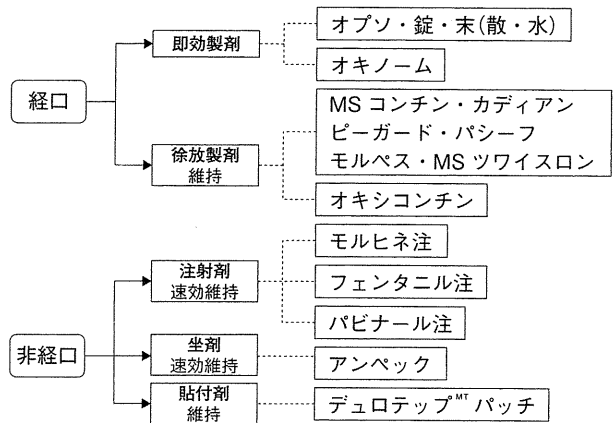


1日3～4回までで, 1日の最大投与量は 1500 mg となっています (表 1)。欧米やアジアの一部の国では最大用量が 4 g に設定されており, 多くの国が 1日投与量の標準を 4 g としています。

投与量が少ないと解熱作用は出ますが, 鎮痛効果が十分ではないということで, SCORE-G では 800 mg/回を中心にして 1日 3～4回, 2.4～3.2 g 程度の量で使うことが多くなっています。

アセトアミノフェンの血中濃度は比較的簡単に測定することができます。経口投与で 1日用量 2800 mg 分 4, 3200 mg 分 4, 4000 mg 分 4 の場合の血中濃度については, Anderson の “Handbook of Clinical Drug Data”<sup>1)</sup> に示されたデータ (図 2) が基準になります。重篤な肝毒性発現は投与後 4 時間で, 濃度が 300 µg 以上の場合,

▼図 3 医療用麻薬製剤の剤形と製剤の選択



120 µg 以下だと発現との関連性が低いとされています。われわれのデータでは 8 時間値や 6 時間値では, 安全性の高い数値領域にあり, 毒性発現域よりも血中濃度はかなり低いという結果です。

肝障害という副作用については, 普通の薬物の肝障害と同等に考えてよいと考えています。

## オピオイド

近年, オピオイドにはさまざまな製剤がそろってきました (図 3)。経口薬には, 即効性のものでオプソやモルヒネ錠, 最近出たオキノームなどがあります。経口のモルヒネ徐放製剤には, MS コンチン, カディアン, ピーガード, パシーフ, モルベス, MS ツワイスロンがあります。オキシコドン製剤であるオキシコンチン錠は, 使用頻度が著しく増えています。

非経口薬としては, 注射薬のモルヒネ注 4% と 1%, プレフィールドのモルヒネ注, フェンタニル注。それからパピナル注, これはオキシコドンとヒドロコタルニンの合剤で, 大正時代からある製剤です\*<sup>3</sup>。坐薬としてはアンベックがあり, 貼付薬としてはデュロテップ<sup>MT</sup>パッチが

▼表 2 定期投与に用いられるオピオイド製剤の特徴

	剤形	ラグタイム	Tmax	効果判定	半減期
塩酸モルヒネ徐放性剤					
パシーフ	CP	15～30分 (1時間)	40～60分	60分	11～13時間
硫酸モルヒネ徐放製剤					
MS コンチン	錠	1時間	2～4時間	2～4時間	2.6時間
カディアン	CP	1時間	6～8時間	6～8時間	5時間
ピーカード	錠	1時間	4～6時間	4～6時間	22時間
モルベス	細粒	0.5時間	2～4時間	2～4時間	7～9時間
MS ツワイスロン	CP	1時間	2～4時間	2～4時間	2時間
塩酸モルヒネ坐剤					
アンベック	坐剤	20分	1～2時間	1～2時間	4～6時間
塩酸オキシコドン徐放錠					
オキシコンチン	錠	1時間	2～3時間	2～4時間	6～9時間
フェンタニルパッチ					
デュロテップMT	貼付剤		20時間	20～24時間	23.5時間

あります。これらを組み合わせて治療を行います。オキシコドンについては神経障害性疼痛に対する有効性などが言われています。それぞれの薬物の特徴を表2に簡単にまとめました。

### ラグタイムに関連する問題

われわれが薬を使うときの問題の一つがラグタイムです。ラグタイムは、徐放性剤などの1回目の投与で問題になることはあっても、反復投与で安定した血中濃度になってしまっただけでは、あまり心配することはありません。

たとえば、パシーフのラグタイムは15～30分といわれていますが、5日間の反復投与時のデータではラグタイムは1時間で、ほかの薬と変わらないというデータもあります(図4)。他の徐放性のモルヒネ製剤のラグタイムをみると、モルベスの30分を除いて、ほとんどが1時間前後です。アンベックに関しては20分程度、オキシコンチンでは15～20分といった海外データがありますが、われわれが行った日本人のデータでは約1時間という結果でした。デュロテップパッチは2時間程度といわれています。

徐放製剤のなかには、半減期がそれほど長くはないものもあります。1日1回の製剤では12時間程度、MSコンチンでは3時間足らずで、その後非常にゆっくりと、なだ

らかに血中濃度が減少していくことで作用が持続します。半減するまでの時間が比較的短い薬物では、投与回数を増やしたほうが効果的な場合もあると思います。

### オキシコドン

癌治療をされている方の中に、オキシコンチン錠は放出が非常に速いので、痛いときにこれを臨時で飲ませることでレスキュードーズとしても使えると考えて、オキノームを使う必要はない、と思っている方がいるようです。

北里大学病院の薬剤部との共同研究データでは(表3)、ラグタイムは1時間程度でした。1時間値のグラフの生データ、内服前と内服後1時間のデータです(図5)。8症例のデータがありますが、1時間値がほとんど上がっていないということがわかります。この結果からオキシコンチン錠でも、他の徐放製剤と同じように吸収が始まるまで1時間のタイムラグがあると考えています。したがって、オキシコンチン錠の定期内服直前であっても痛みがある場合にはレスキュードーズを飲ませるほうがよいということです。

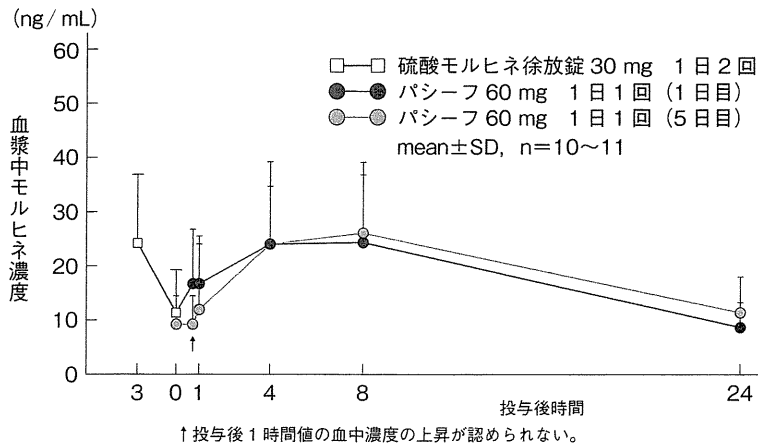
### フェンタニル

次に、フェンタニルパッチ<sup>\*4</sup>の血中濃度についてのデータを示します<sup>2)</sup>。図6は初回貼付のデータです。初回貼付では24時間経たないうちに急に上がる症例もあれば、3日かかって上がるもの、2日目をピークに下がるものもあり、動態はさまざまです。したがって、初回貼付の3日間で評価することは難しく、この間は痛みに応じて適切にレスキューしなければなりません。この最初の段階では患

\*3 基礎実験により、ヒドロコタルニンにはまったく作用がないことがわかっている。動物に投与できる限界量、副作用が出るかもしれないくらいの量を与えても、鎮痛作用もほとんどなければ、鎮痛増強作用もなく、なぜこれが入っているのかわからない。

\*4 フェンタニルMTパッチのデータでない点に注意。

▼図4 パシーフの反復投与によるラグタイムの変化  
(パシーフ製品情報概要から、改変)



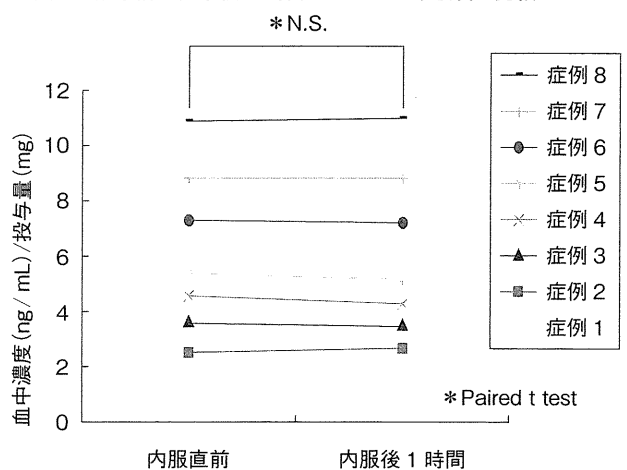
5日目	例数	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	AUC	変動度*
パシーフ	10例	28.4±13.4	8.2±5.6	8.0±6.0	461.4±233.0	1.05±0.33

\*変動度 = (C<sub>max</sub> - C<sub>min</sub>) / C<sub>average</sub>

▼表3 オキシコドン徐放錠の薬物動態解析

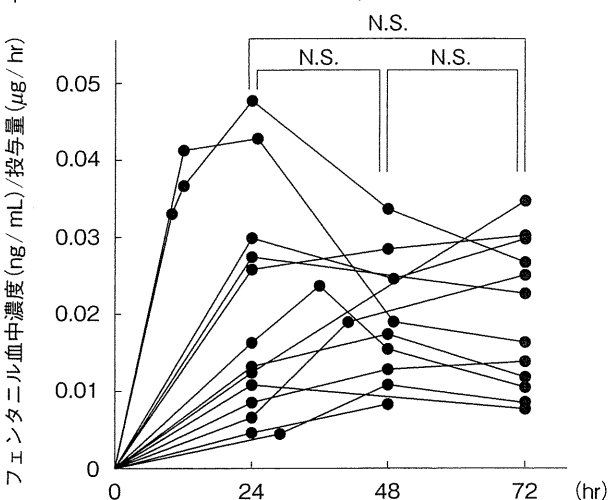
	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)	Ka (/hr)	Lag time (hr)
症例1	32.3	375	1.89	0.93
症例2	31.6	200	0.43	0.71
症例3	39.4	351	1.15	1.15
症例4	58.3	400	1.09	1.79
症例5	67.4	800	1.11	0.66
症例6	26.4	441	0.67	0.67
症例7	35.9	300	0.69	0.91
症例8	34.3	470	0.46	0.63
Mean SD	40.7 ± 14.4	417 ± 176	0.94 ± 0.48	1.04 ± 0.45

▼図5 投与前と投与後1時間における血中濃度の比較



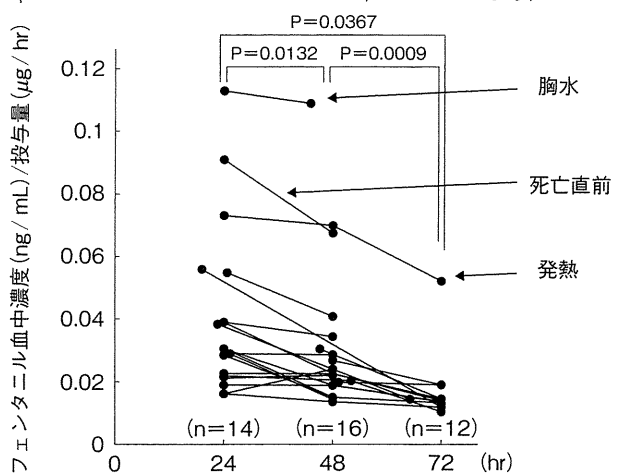
▼図6 貼付初回時のフェンタニル血中濃度推移

(Kokubun H, et al. Relationship between Serum Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage, and Intra-individual Variability in Fentanyl Concentration after Application of Fentanyl Patches in Patients with Cancer Pain. Jpn J Pharm Health Care Sci 2007 ; 33 : 200. より)



▼図7 貼付2回目以降のフェンタニル血中濃度推移

(Kokubun H, et al. Relationship between Serum Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage, and Intra-individual Variability in Fentanyl Concentration after Application of Fentanyl Patches in Patients with Cancer Pain. Jpn J Pharm Health Care Sci 2007 ; 33 : 200. より)



者が今後どうなるかということまではいえないので、レスキューの使い方が非常に大切になります。

一方、2回目の貼付以降になると、(図7)、貼付後24時間をピークに72時間にかけてすべて右肩下がり血中濃度が下がっていきます。「3日目に痛い」ということが問題になることがあります。たとえば用量を上げると副作用が出たり、相変わらず3日目が痛くなるといった場合には、2日に1回貼り替えるような工夫が必要になってきます。

ただし、フェンタニルパッチが貼付されて3日後の残量を調べた報告があります。興味深いことに、患者によってパッチに残っているフェンタニルの量に差があるという結果が出ました。また、ある特定の看護師が貼ったものだけがフェンタニルの残量が多いということがわかりました。これは、きちんと貼らないとうまく放出ができない。つまり、鎮痛効果が上がらない可能性があるということを示しています。先に示したデータについても、そうした要素を考慮する必要があるかもしれません。

図7のグラフで非常に血中濃度が高くなっているものがありました。それは胸水が溜まっていた症例です。胸水貯留がある場合の血中濃度を示します(図8)。これは盲腸癌で胸水がある患者の症例です。初めの頃はシミュレーションされた予想血中濃度とそれほど大きく乖離した濃度は示していませんでした。その後、胸水量が増え痛みの変化に対しては、増量しています。その時期のデータをみると、血中濃度は非常に高くなっています。

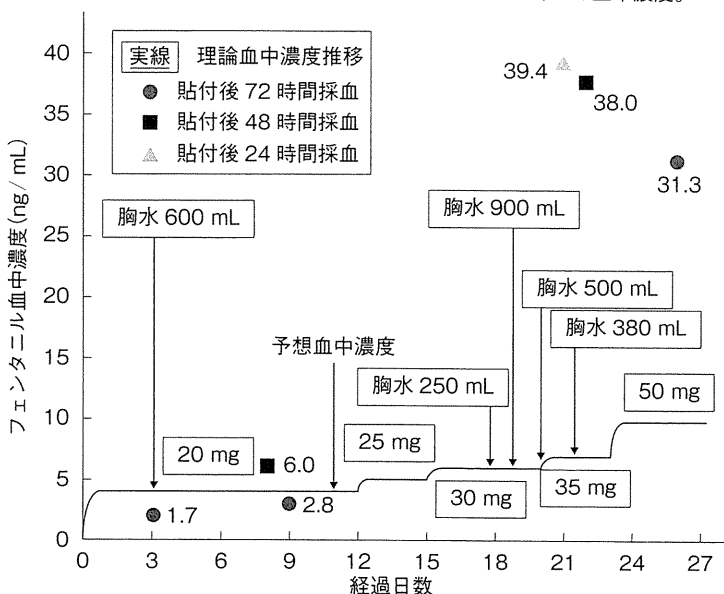
胸水や腹水があると、そこにフェンタニルやモルヒネが逃げていくので血中濃度は単純に下がる、という理屈が考えられなくもありません。しかし、フェンタニルやモルヒネなどは分布容積、体の血液以外に分布している量がかかるに多い薬物なので、むしろ胸水などが増えることによって循環血液量が減り、肝血流が落ちることで濃度が上がるというのが実際です。

### オピオイド使用時に呼吸抑制に注意すべき病態

このようなことを考えていくと、オピオイドで急激に呼吸抑制などが起こりやすい病態があることがわかります。モルヒネなどでは、腎障害があると呼吸抑制を起こしやすいということがわかっています(活性代謝物の蓄積)。モルヒネをずっと使っていて、徐々に腎障害がきた場合には、だんだん眠くなるというようなことがあるかもしれません。オキシドロンやフェンタニルで何かうまくいかないから久しぶりにモルヒネに戻したというようなときに、その間に極端に腎機能が落ちていたりすると、急激に副作用が出る可能性があります。

肝障害では通常、それほど大きな変化は急激には起こりません。短期間にまったく門脈血流が著しく低下するような肝不全が起これば別です。代謝の予備能力が非常に高い臓器なので、通常は肝不全の末期のような状況にならないと、呼吸抑制を起こすようなことは非常に少ないと思います。脱水のような状態(胸水、腹水、高度の浮腫なども)では、循環血液量の減少によって肝血流が低下し、その結

▼図8 胸水が貯留し血中濃度が上昇した症例  
盲腸癌、多発性骨転移、癌性胸膜炎、癌性腹膜炎の55歳の男性。貼付用量に対する添付文書上のデータから予想されるシミュレーションの血中濃度。



果肝代謝が低下して血中濃度の上昇と半減期の延長が非常に生じやすいと言えます。心不全も同様で、肝血流の低下によって急激に眠気が出たり呼吸抑制が起こることがあります。ですからあまり薬を変えていないのに、眠気とか呼吸抑制が急激に起こったときには、こういった病態を考えてみるのが大切です。

### レスキュードーズ Rescue Dose

レスキュードーズは普通に使われるようになってきました。経口のオキシコドンの場合、1日定期投与量の1/4～1/6を投与します。フェンタニルも経口モルヒネに換算し、その1/6が経口的なレスキューモルヒネの1回量ということになっています。また、腎障害のある患者では、経口オキシコドンかフェンタニル注を使用し、モルヒネの場合は半量から開始します。

ところが、1日投与量の経口モルヒネを6で割ると、割り切れないところが当然出てきます。その場合、たとえば5 mgの規格のものを粉でオーダーしなければいけないということになりますが、これは非常に不便です。そこでわれわれの共同研究のグループ（SCORE-G）では換算表<sup>3)</sup>をつくりました(表4)。たとえば20 mgの内服量に対して、6で割ると3.3 mgになるため、5 mgのレスキューだと多くなる、あるいは50 mgの1/6は8.3 mgで、10 mgのレスキューにすると多くなるなどの場合があります。逆に1/6量よりもレスキューが少なめになってしまう場合もあります。それを表4のようにおおよそに分けたときに、効果や副作用に差があるかどうかを調べてみました。

結果を述べると、鎮痛効果については、ほとんどの場合、ベースのオピオイドの量に対して表4に従って投与すると、鎮痛効果（NRS）が有意に認められました。また、表4の中で、少なめになってしまうグループと、ちょうど6で割れるグループと、相対的には多くなってしまうグループたちで差が出るかをみたのですが、それもすべてのグループで同じように鎮痛効果が得られ、差がないことがわかりました。それから鎮静度に関し、眠気などの副作用が増すのかどうかを比べても差がなく、簡易化レスキュードーズで問題ないことがわかります。

今後はオキシコドンについても多施設で取り組んでいこうと思っています。

## 制吐薬

オピオイドの使用では、ドパミン受容体に作用したことによる吐き気、お腹の動きが悪くなり便秘がひどくなったこ

▼表4 モルヒネによるレスキュードーズ

徐放製剤内服量 (mg)	徐放製剤の1/6量 (mg)	簡易化レスキュードーズ
20	3.3	5 mg
30	5	
40	6.7	
50	8.3	10 mg
60	10	
70	11.7	
80	13.3	15 mg
90	15	
100	16.7	
110	18.3	20 mg
120	20	
130	23.3	

(富安志郎ほか:内服モルヒネレスキュードーズ簡略化の妥当性:5 mg単位で鎮痛効果と副作用の多施設調査.ペインクリニック2007;28:209-15.より)

▼表5 オピオイドの使用に伴う嘔気・嘔吐への対応

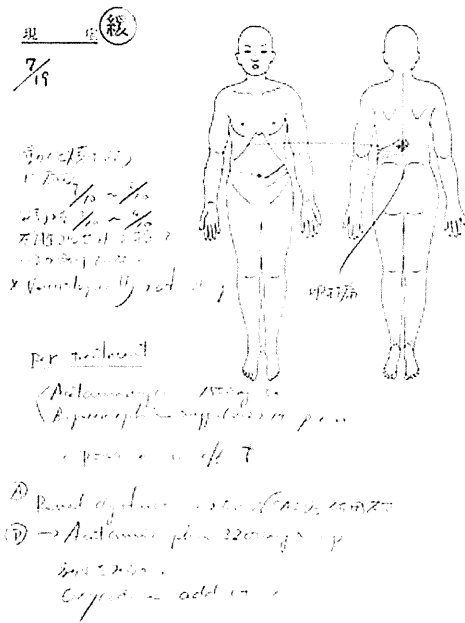
1. ドパミン受容体拮抗薬
  - ・中枢のドパミン受容体を介した嘔気・嘔吐。中枢への移行性の高いものを選択。ハロペリドールはドパミン受容体拮抗作用は強いが、錐体外路症状の発生頻度が高い。
2. 消化管運動促進薬
  - ・中枢性にも消化管機能の抑制が生じ、胃内容が停滞しやすい。
  - ・ドンペリドンやメトクロプラミドはドパミン受容体拮抗薬であるが、中枢より末梢性の作用は強く、胃内容の停滞時間を短縮。
  - ・5HT4受容体刺激薬であるクエン酸モサプリドやモチリン受容体刺激作用のあるエリスロマイシンなど。
3. 抗ヒスタミン薬
  - ・前庭神経を介しためまいや浮遊感を伴う嘔気・嘔吐を生じる。抗ヒスタミン薬が有効。
4. 便秘対策
  - ・投与後数日以降に出現してくる嘔気・嘔吐は便秘が原因になっている可能性が高い。十分な便秘対策を！

とによる吐き気、めまい、前庭神経を介した吐き気など、さまざまな吐き気が生じます(表5)。オピオイドを開始した場合の吐き気は、嘔吐中枢を介したもの、D<sub>2</sub>受容体を介したものが中心であると考えてよいと思います。

平成18-19年度厚生労働科学研究補助金(がん臨床研究事業)における私たちのデータでは、モルヒネの経口薬、オキシコドンの経口薬、フェンタニルの貼付薬を、開始時に制吐薬なしで投与した症例と、プロクロルペラジン(ノバミン)を併用した場合を比較しています。それによると、モルヒネ、オキシコドンでは、ともに約半数の人で吐き気がみられました。制吐薬を併用するとそれが大分圧縮され



▼図9 症例1：75歳の男性・多発性骨髄腫



平成X年7月腰痛で発症。MRIで多発性骨転移  
 平成X+1年7月緩和ケア外来初診  
 8/9 VRS8 オキシコドン 20 mg 分2回  
 アセトアミノフェン 3200 mg 分4回  
 8/16 VRS4 オキシコドン 30 mg 分2回  
 →嘔気出現、便秘なし、化学療法なし  
 9/6 VRS2 嘔気継続・経口投与困難となる  
 Hb7.1 ↓ Cr4.67 ↑  
 フェンタニルパッチ 2.5 mg 開始(正午)  
 18時オキシコドン最終内服  
 9/7 VRS0 AMは嘔気持続、PMに消失

平成X+2年1月 Hb5.1, 肺炎, 譫妄併発  
 ハロペリドール 2.5 mg/day 開始し, 譫妄は改善  
 2月中旬より嚥下困難, 意欲低下, ほぼ寝たきり  
 主治医は病状の悪化による衰弱と診断し家族に説明  
 3月に入っても状況の悪化も改善もない  
 本当に病状の悪化なのか?  
 ↓  
 プロラクチン 178.2 ng/mL ↑

ることがわかりました。半数以上に吐き気が出るということは、臨床の間では予防的な投与は絶対に必要だということになります。これに抗ヒスタミン薬を付加すると眠気の問題が出ることもあるため、症例に応じて対応することになるでしょう。

ただし、ノバミン（プロクロルペラジン）やセレネース（ハロペリドール）などを投与すると、ドパミン神経系をすべて遮断してしまいます。例えば、譫妄の陽性症状は抑えられます。同様に嘔気予防の場合の投与でも嘔吐中枢のD<sub>2</sub>受容体がブロックされますが、逆に陰性症状、すなわち元気がなくなる、自発性がなくなるといったパーキンソン症候群も起こす可能性があります。これらはプロクロルペラジンなどでも比較的にみられる症状です。

問題は、終末期の患者で寝たきりになる、嚥下障害が起きる、自発性がない、元気がないという状況が、実はこの薬物性のパーキンソン症候群である場合が、非常に多いのではないかという問題があります。

**症例1 (図9)**

症例を示します。75歳の男性。腰痛から発症し、MRIで多発性骨転移がわかりました。オキシコドンでコントロールしたが、吐き気が非常に強いということで、フェンタニルパッチに変更、一時期落ち着きました。

平成X+2年になってヘモグロビンが下がるなど、全身状態の低下が重なり、譫妄が生じたため入院してきました。ハロペリドールを定期的に点滴で入れるようにしたのですが、2月くらいから嚥下障害、意識低下、自発性の低

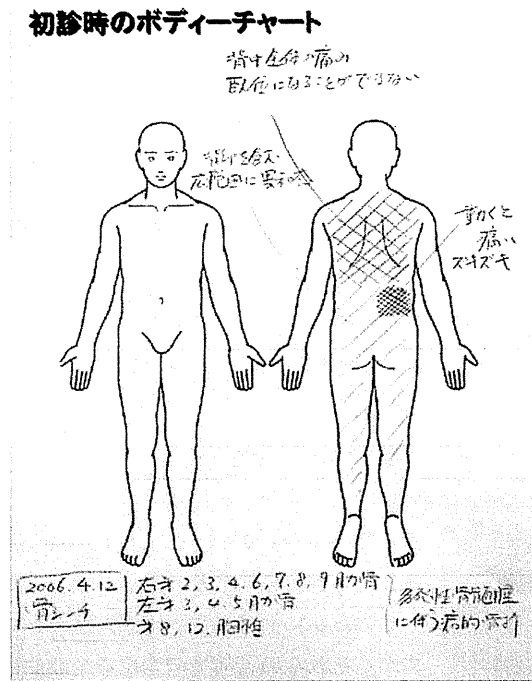
下などが次第に起こりました。主治医としては、これは終末期だから仕方がないというとならえ方だったのですが、1か月経ってもあまり状況が変わらない。終末期に1か月間、同じような状況が続くものなのかという率直な疑問から、その原因を調べたところ、薬物性パーキンソン症候群ではないか。ということで、プロラクチンを測定したところ、10 mg/mL以下が正常なのですが、178 ng/mLと非常に高値を示しました。この患者はハロペリドールをやめたことで1か月後には、ある程度動けるようになりました。

**症例2 (図10)**

57歳の男性。多発性骨髄腫で、第12胸椎に骨転移があり、多発性の肋骨転移があります。腰痛が強いということで、内科でオキシコドンを出したところ、激しい吐き気が出たので、オキシコドンを中止しました。しかし、非常に痛みが強かったので、プリンペランを併用してオキシコドンを再開。それでも痛みが治まらないので、セレネースが加わりました。そして化学療法が始まり、化学療法に対するセロトニン受容体拮抗薬も投与するようになりました。嘔気が改善せず、さらにノバミンを開始したところ、今度は痛みが背中など複数個所に広がるようになりました。

われわれが依頼されたときには、この患者は背中全体が痛いと訴えていました。まったく動けないというわけではなく、本人は座っているほうが楽だと言います。胸椎に転移がある、あるいは肋骨に転移があるのに、動いたり座っているほうが楽なのは変だということで薬物性のパーキンソニズムを疑い、血清プロラクチンを測定しました。そし

▼図 10 症例 2：57 歳の男性・多発性骨髄腫，第 8，12 胸椎転移，多発性肋骨転移腰痛と急性腎不全で発症（嘔気・嘔吐治療のための多剤併用の過程と，初期の痛みの部位）



- 4月14日 骨髄生検で診断。
- 5月2日 オキシコドン徐放錠開始  
20 mg 分 2 回が開始さ。  
嘔気が改善せず，7日間  
休薬
- 5月11日 疼痛の増悪し再開。プリン  
ペラン 20 mg 分 2 回  
併用
- 5月14日 セレネース 2.5 mg (DIV)  
が開始
- 5月23日 オンコピン 0.4 mg，ア  
ドリアシン 12 mg，デカ  
ドロ 40 mg，カイトリル  
3 mg，背部痛を訴えるよ  
うになり，オキシコドン  
40 mg に増量
- 5月25日 嘔気改善せず，ノバミン  
15 mg 分 3 回開始
- 5月30日 疼痛に加えて嘔気と便秘  
の増悪のため依頼

て，制吐薬をやめるためにオピオイドローテーションを行いました。血清プロラクチンは非常に高い値であり，メジャートランキライザーの多剤併用によるジストニアとアカシジアによるものと診断しました。

ジストニアとは，筋緊張で身体が張ったような状態になったり，ひどい人は首が曲がったような，要するに背中が凝った，首が凝ったというような状態です。このような状態に，じっとしてられないというアカシジアが重なったということになります。こうしたことを引き起こす薬物は，われわれが当然のように使っているもののなかに多くあるので，注意が必要になります（表6）。

薬物性錐体外路症状の診断には，症状として活動性が低下したり（寡動），うつ病ぽかったり，アカシジア（静座不能症）が加わったり。振戦はむしろ目立たない。悪化すると，嚥下障害，歩行障害，臥床傾向にあります。また，他覚的所見として，眉間をたたいて「目を開いていて」と言っても目を閉じてしまう Myerson 徴候で比較的簡単に診断ができます。患者の元気がないと思ったら，こうしたことから，簡単に判断できます。

## 呼吸困難

呼吸困難に関しては，さまざまな治療が行われています（表7）。最近主流になっているのは，どこでもできるというこ

▼表 6 緩和領域で用いられる抗精神病薬と制吐薬

プロクロルペラジン（ノバミン）
メトクロプラミド（プリンペラン）
ドンペリドン（ナウゼリン）
クロルプロマジン（コントミン）
ハロペリドール（セレネース）
スルピリド（ドグマチール）

ともあって，呼吸困難にはモルヒネを使おうということ。モルヒネは二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制と鎮静効果で，呼吸困難の苦痛を和らげます。ジアゼパムも同じように二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制の作用がありますし，何よりも抗不安作用があります。眠気が出る程度の血中濃度で筋弛緩作用があり，緊張状態で筋肉が硬くなって動きにくい状況を和らげるのに役立ちます。フロセミドのネブライザー投与は，アレルギーの反応抑制といわれていましたが，現在は肺の伸展受容体の活動を亢進させたり，イリタント受容体の活動を抑制することで，呼吸困難を改善すると考えられています。

フェノバルビタールにも，二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制，抗不安作用，鎮静による呼吸困難の改善効果があります。ミダゾラムも同様に，二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制による効果があることがわかっています。それぞれの効果発現までの時間や持続に関して，参考となる症例を示します。

▼表 7 呼吸困難感の治療比較

	モルヒネ (IV/SC)	ジアゼパム (SL)	フロセミド (neb)	フェノバルビタール (SC)
メカニズム	CO <sub>2</sub> 応答抑制鎮静	CO <sub>2</sub> 応答抑制 抗不安作用 鎮静・筋弛緩	進展受容器活動↑ イリタント受容器↓	CO <sub>2</sub> 応答抑制 抗不安作用鎮静
呼吸数	↓	↓	→↓	↓
効果発現	数分～10分	3～7分	5～10分	3時間
持続時間	数時間	4～12時間	2～3時間	数時間
適応	持続的症状	発作性症状	持続的症状	持続的症状
副作用	眠気・傾眠	眠気・傾眠	なし	眠気・傾眠

### 症例 3

50歳の男性。悪性線維性組織球症の方です。在宅時にはコデイン 30 mg の頓服で何とかコントロールしていましたが、学校で教壇に立つことができないうらい苦しくなったということで入院。その後はジアゼパム 2.5 mg の舌下の頓服でコントロールしたのですが、眠気がいやだということでした。この患者は、肺のほとんどが腫瘍で占められているという状態でした。そこで、眠くならないように、フロセミドをネブライザーで投与しました。

ジアゼパムとフロセミドの効果を比較してみました。呼吸困難に関するスコアは、投与の前後で、0 が呼吸困難なし、5 がパニック、というように、5 段階評価で比較しています。

ジアゼパムの場合、血液ガスは大きく変化していません (pH 7.369 → 7.356, CO<sub>2</sub> 72.6 → 74.3, O<sub>2</sub> 147.8 → 127.3, HCO<sub>3</sub> 40.9 → 40.7, BE 12 → 11.5, SO<sub>2</sub> 98.7 → 98.3) が、呼吸数も減って (36 → 24)、呼吸困難は改善 (3 → 0) しています。これがラシックスでは、呼吸困難はちゃんと改善 (3 → 1) し、呼吸数も少し減って (32 → 24)、特に血液ガスの極端な変化は起こっていません (pH 7.394 → 7.369, CO<sub>2</sub> 55.6 → 62.4, O<sub>2</sub> 133.3 → 128.4, HCO<sub>3</sub> 33.9 → 35.2, BE 7.7 → 7.5, SO<sub>2</sub> 98.6 → 98.4)。また、眠気がなくていいということで、この患者は 1 日 4 回くらい使用していました。

### フェノバルビタール

フェノバルビタールに関しては、私たちのグループのなかでも、まだ結論が出ていません。フェノバルビタールは半減期が 90 時間を超える薬物なので、持続的に投与する意味がはたしてあるかという問題もあります。ところが、持続皮下注で 15～20 mg/hr で投与したデータをみると (図 11)、半日で呼吸困難がどんどん改善していきます。その後何日間も鎮静度は変わらず維持されることが多々ありま

す。

図 12 はフェノバルビタールの投与速度で、少し上げていっていますが、鎮静度はあまり変わりません。逆に落ち着いているからといって、投与速度を途中 (2 日目) 下げると、半日くらいすると苦痛が出てきます。

このほかに倦怠感や腹満感、痛みといった症状がありますが、それらの苦痛度の変化を全般的にみていくと、同じようなパターンで改善していきます。ですから、フェノバルビタールは意識を著しく落とすことなく苦痛をコントロールができるというのが、一つのメリットではないかと思えます。

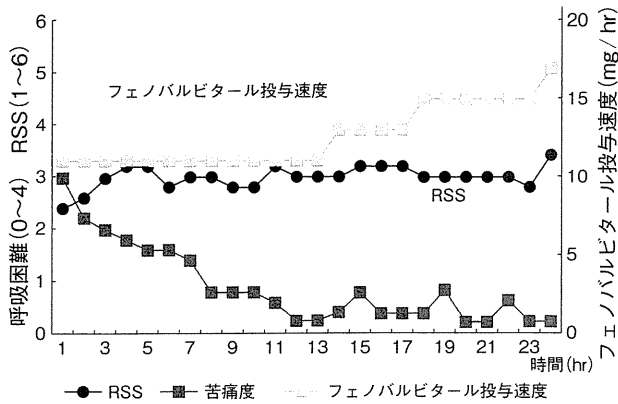
### モルヒネによる呼吸困難治療

図 13 はモルヒネによる呼吸困難治療に関して私なりにやってきたことのイメージを図にしたものです。このような肺はかなり肺気能が低下した状態のもので、CO<sub>2</sub> が逆転して O<sub>2</sub> より高くなっているという極端な例です。苦しくなれば、呼吸数はどんどん増えていきます。呼吸数が 50 回や 60 回になれば、換気量が悪くなり O<sub>2</sub> もさらに落ちていきます。落ちれば CO<sub>2</sub> もさらにたまるというのが呼吸困難で、極端に呼吸数が多い人です。

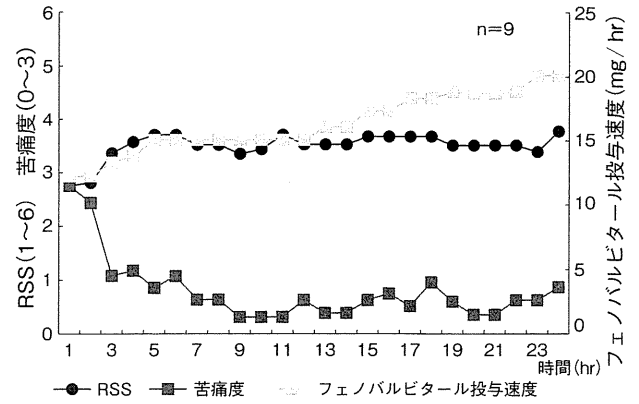
これを、モルヒネを使って二酸化炭素の蓄積に対する嘔吐を抑制する。呼吸抑制ではないと説明しているのを見ますが、結局呼吸抑制作用を使うわけです。呼吸数が落ちてくると死腔換気の割合が徐々に減り、悪いなりにまともな換気ができる割合が最大になることが期待できます。この状況ぐらいのところでは本人が楽になったと思えば、それは治療としては成り立つのではないかというふうに思います。

具体的な数字はありませんが、一定の呼吸数までのコントロール、私の場合は 30 回ぐらいを目標に下げていって、そこから先は状況に応じてコントロールしています。例えば 20 回や 16 回を切っても呼吸困難がとれない場合には、

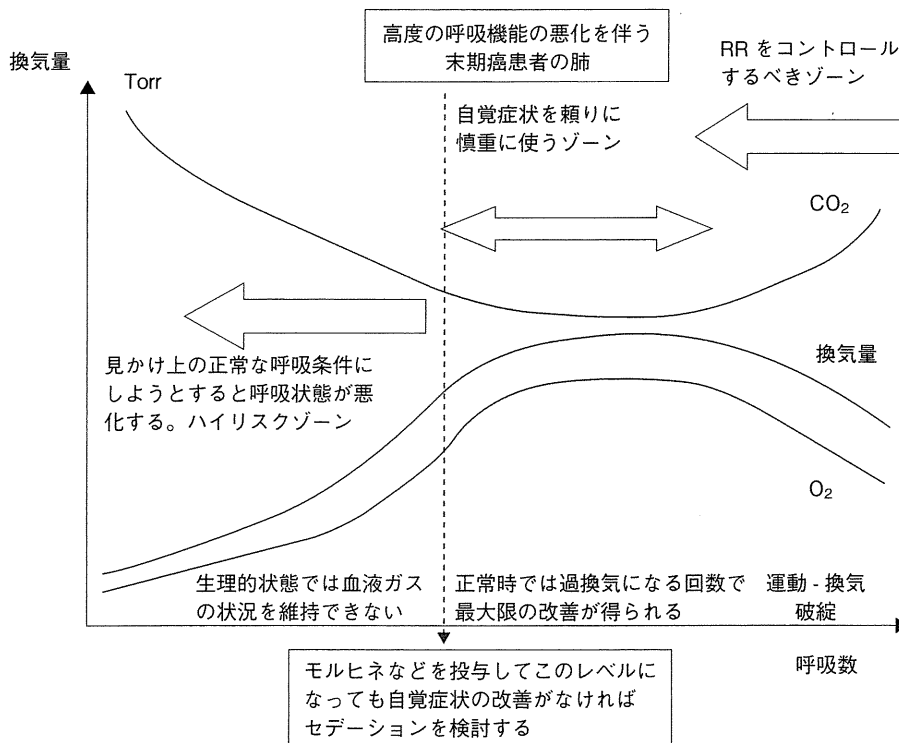
▼図 11 フェノバルビタールによる呼吸困難感の改善



▼図 12 苦痛度の経時的変化



▼図 13 末期癌患者の肺



ここから先は呼吸困難の治療が目的ではなく、鎮静をかけなければとれない状況にあるという判断を行い、家族に話をしたり、主治医に話をしなければならぬと思っています。

### ガバペンチン

ガバペンチンは $\alpha_2$ サブユニットへの結合を介した電位依存性カルシウムチャンネルを抑制します。これは痛みに対しては抗痙攣薬と同じように作用します。特徴としては、体内ではほとんど代謝されず、肝臓の代謝酵素の誘導や阻害作用をもたないので、薬物相互作用がありません。したがって、他の薬物と併用して使いやすい薬物であるといえます。相

乗効果がないわけではなくて、薬物間の相互作用がないという意味です。

過去の研究<sup>4)</sup>によると、オピオイドとガバペンチンの併用は、鎮痛効果が有意に高くなります。知覚障害のスコアが改善するともいわれていますが、これについては個人的には非常に疑問で、そのような作用があるかどうかはわかりません。よくなったように感じることはあるかもしれませんが、いずれにしても、本人の自覚症状はよくなったという結果が出ています。

抗痙攣作用があるということで、電撃痛などに対する効果が期待されますが、灼熱痛や電撃痛に対しては、ほとんど効果がなかったという結果が出ています。モルヒネとの

併用も、単独投与に比べて鎮痛効果が高いと言われていません<sup>5)</sup>。また、副作用としては、眠いとかふらつくというのが現場からよく聞こえてくる声です。

### バクロフェン

バクロフェンとは GABA<sub>B</sub> 受容体のアゴニストですが、実にさまざまなタイプの癌の痛みに投与されています。多くの場合、オピオイドが無効なものを対象にしていますが、発作性の痛み、鈍い痛みなど、いろいろな痛みに対して投与されます。投与期間は、一番短くて4日、長くて1600日と、かなり長期投与をした症例も出てきています。

効果のあるものに対しては明確に高い効果があり、ないものは全然変わらないというように、わりとわかりやすい薬物であるといえます。よく効いているのは発作性の痛みに対してで、抗痙攣薬が効くようなものに対しては、1日15 mg を分3回から始めて、30 mg を分3回くらいの量

に継続できるということがわかっています。

### 文 献

1. Anderson PO. Handbook of Clinical Drug Data, 10th ed. New York : McGraw-Hill, 2001 : 16.
2. Kokubun H, Matoba M, Hoka S, et al. Relationship between serum fentanyl concentration and transdermal fentanyl dosage, and intra-individual variability in fentanyl concentration after application of fentanyl patches in patients with cancer pain. Jpn J Pharm Health Care Sci 2007 ; 33 : 200.
3. 富安志郎, 的場元弘, 龍恵美ほか : 内服モルヒネレスキュー ドーズ簡略化の妥当性 : 5 mg 単位で鎮痛効果と副作用の多施設調査. ペインクリニック 2007 ; 28 : 209-15.
4. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain : a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2909-17.
5. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1324-34.

## 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—

吉本 鉄介<sup>\*1,4</sup> 久田 純生<sup>\*1,4</sup> 長谷川 徹<sup>\*1</sup> 野崎 裕広<sup>\*2</sup> 的場 元弘<sup>\*3,4</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 36(10):1683-1689, October, 2009]

**Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Injection of the Compound Oxycodone in Cancer Pain Management: the First 4-Year Audit:** Tetsusuke Yoshimoto<sup>\*1,4</sup>, Atsuo Hisada<sup>\*1,4</sup>, Toru Hasegawa<sup>\*1</sup>, Yasuhiro Nozaki<sup>\*2</sup> and Motohiro Matoba<sup>\*3,4</sup> (<sup>\*1</sup>*Palliative Care Team*, <sup>\*2</sup>*Dept. of Respiriology, Social Insurance Chukyo Hospital*, <sup>\*3</sup>*Dept. of Palliative Medicine, National Cancer Center*, <sup>\*4</sup>*Symptom Control Research Group: SCORE-G*)

### Summary

The compound oxycodone injection, but not pure oxycodone, has been available since the 1920's in Japan. The compound, containing oxycodone and hydrocotarnine, can be subcutaneously administered. Hydrocotarnine is a non-narcotic opium alkaloid. Nowadays, along with the increase in the prescription frequency of oral oxycodone, the compound oxycodone injection is regarded as an important alternative in palliative care. However, few clinical reports about this drug have been documented in Japan. We have intensively introduced the compound for cancer pain control since 4 years ago and we report a study on the safety and efficacy of the continuous subcutaneous administration of the compound injection.

Ninety-seven patients were naively administered the compound for cancer pain control and the mean administered period was 18.0±15.5 days. 61.9% of all cases were switched from oral oxycodone. The efficacy in cancer pain control was evaluated for the first two weeks using a numeric rating scale (NRS: 0, no pain, and 10, imaginary worst). They had statically shown pain control improvement from 6.8±2.8 on administration to 2.4±2.5 one week later, 1.7±1.9 two weeks later, and 2.3±2.6 on the last observation day of the study ( $p<0.001$ ). One week later on administration, no significant adverse effects were found in the serology, conscious level, and subjective symptoms of nausea and vomiting. But adverse effects difficult to manage were experienced in 7.2%, including delirium, constipation, nausea and vomiting, vertigo, and local skin toxicity on the injected site. All episodes were experienced within 16 days of compound administration, which had been followed by switching to fentanyl or subcutaneous morphine injection. The conversion ratio from compound oxycodone injection to oral oxycodone was 1.43 without adjustment required ( $n=35$ ). We speculate that the compound can be regarded as a pure oxycodone injection using continuous subcutaneous administration. While our clinical audit is a primitive one, we may conclude that the continuous subcutaneous administration of the compound oxycodone injection should be effective and safe in clinical use for cancer pain control. **Key words:** Oxycodone, Cancer pain, Continuous subcutaneous injection, Palliative care team (Received Dec. 24, 2008/Accepted Mar. 24, 2009)

**要旨** 現時点で日本には純粋なオキシコドン注はなく複方オキシコドン注(商品名パピナール)が1920年代より発売されている。複方オキシコドン注には非麻薬性の阿片アルカロイドである塩酸ヒドロコタルニンが添加されており、皮下注が可能である。また、日本では内服オキシコドン製剤の消費量が増加して本剤が注目されているにもかかわらず、複方オキシコドン注の臨床報告はまれである。一方、われわれの施設では複方オキシコドン注持続皮下注を用いたがん性疼痛治療を過去4年間積極的に行ってきた。よってわれわれは本剤の持続皮下注における有効性と安全性について評価し報告する。初回投与例は97例。鎮痛効果をNumeric Rating Scale(0=無痛から10=最悪の痛み)にて追跡評価した。導入時:6.8±2.8と比較し1週後:2.4±2.5, 2週後:1.7±1.9, 最終観察日:2.3±2.6とすべて有意に低下していた( $p<0.001$ )。また導入前後1週間の評価で、肝腎機能、悪心・嘔吐、便秘、意識レベルに有意の変化はなかった。処方期間は平均18.0±15.5(1~78)日、導入理由は経口オキシコドン製剤からの切り替えが61.9%と最も多かった。管理困難な有害事象は7.2%(せん妄、便秘、悪心・嘔吐、眩暈、局所皮膚障害)あり、すべて導入開始16日以内の発生であり、フェンタニル注またはモルヒネ注への切

\*1 社会保険中京病院・緩和ケアチーム

\*2 同 呼吸器科

\*3 国立がんセンター中央病院・緩和医療科

\*4 がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会  
(Symptom Control Research Group: SCORE-G)

り替えが行われた。また内服オキシコドン製剤への切り替えは換算比率 1.43 で増減調節を要せず (n=35)、持続皮下注を用いれば複方オキシコドン注は純粋なオキシコドン注とみなし得ると思われた。さらなる調査を要するものの、がん疼痛治療において複方オキシコドン注の持続皮下投与は有用かつ安全であると考えられる。

## はじめに

現時点で日本には純粋なオキシコドン注射剤は発売されていないが、1920年代から複方オキシコドン注(パピナル®)が使用できる。複方オキシコドン注は塩酸オキシコドン(8 mg/mL)と非麻薬性の阿片アルカロイドである塩酸ヒドロコタルニン(2 mg/mL)との複合注射剤であり、がん性疼痛への皮下注が医療保険上認められている。また、経口不能時のオキシコドン注はオピオイドの有用な選択肢とされ<sup>1)</sup>、欧米では積極的にがん性疼痛治療に用いられている<sup>2)</sup>。よって、われわれの施設では2003年より複方オキシコドン注を採用し、持続皮下注として積極的に使用してきた。

一方、経口オキシコドン製剤は2003年に徐放錠、2007年に速放製剤が発売され、その国内消費量はモルヒネ製剤の減少傾向と対照的に急増している<sup>3)</sup>。それに伴って複方オキシコドン注の持続皮下注への切り替えが検討されるべき症例も急増すると予想されるが、本剤にはインタビューフォームや治験データがなく、有効性と安全性についての臨床報告もまれである。よって複方オキシコドン注の処方調査の意義は大きいと思われ、われわれは過去4年間の処方成績を集計・解析した。

## I. 目的

複方オキシコドン注の持続皮下注の有効性と安全性を明らかにする。

## II. 施設

専従緩和ケアチームをもつが緩和ケア病棟をもたない一般病院(683床)。

## III. 対象

複方オキシコドン注が採用された2003年10月~2007年10月までの4年間に、がん性疼痛の管理目的に持続皮下注を初回導入された全症例。

## IV. 方法

診療録に基づく後ろ向きの調査を以下の3項目で行った。

### 1. 項目1

①患者背景、導入理由、併用薬、②双方向性のオキシ

コドン徐放錠との換算比率。ここではオキシコドン徐放錠からの切り替え比率を、等鎮痛力価として処方された複方オキシコドン注用量(mg)/先行投与オキシコドン徐放錠用量(mg)とし、オキシコドン徐放錠への切り替え比率を等鎮痛力価として処方されたオキシコドン徐放錠用量(mg)/先行投与複方オキシコドン注用量(mg)と定義した。③処方期間、処方用量、処方転帰と理由。この導入と転帰の理由については医師記録より2名以上の調査者が判断した。

### 2. 項目2

導入後2週間の鎮痛効果:疼痛スコアとして11段階のNumeric Rating Scale(NRS;0=無痛,10=想像し得る最悪の痛み)を用い、Time-Series解析を行った。持続皮下注開始日:D1,1週間後:D8,2週間後:D15,観察期間において疼痛スコア判定可能であった最終日:DLOとした。ただし投与終了日で判定不能であれば、判定できていた最終日をDLOの代用値とした。D1の投与開始時の疼痛スコアをD8,D15,DLOとWilcoxon符号付順位検定を用いて比較し $p<0.05$ を有意差ありとした。

### 3. 項目3

投与後1週間の安全性評価:①肝および腎毒性、②消化管障害、③意識障害および神経毒性、④局所皮膚毒性の4項目をすべて鎮痛効果に準じてD1,D8の2点で評価した。①は肝酵素値、総ビリルビン値、尿素窒素値、血清クレアチニン値にて評価した。②は悪心・嘔吐と便秘をともに「あり」、「なし」の2カテゴリー評価で評価した。悪心・嘔吐は、どちらか一つでもあれば症状ありとした。便秘は看護記録をもって判定した。③は、意識障害については日本語版Richmond Agitation-Sedation Scale(RASS)<sup>4)</sup>を用いて評価した。末梢神経は前庭神経障害を眩暈、知覚・運動神経は痺れ、筋力低下を指標として調査した。④は、持続皮下注の穿刺部位における発赤・硬結・出血を調査した。これらの統計解析はWilcoxon符号付順位検定、 $\chi^2$ 検定を用い $p<0.05$ を有意差ありとした。

## V. 結果

### 1. 調査項目1

①対象は97例で、導入理由はオキシコドン徐放錠からの切り替え例が最多であった(表1)。②複方オキシコドン注の鎮痛力価計算では、全例で塩酸ヒドロコタル

表 1 複方オキシコドン注ががん性疼痛鎮痛に対し初回導入された 97 例の背景、導入理由、併用鎮痛薬

性別 (% patient)	男性 64 例 (66.0%)	女性 33 例 (34.0%)
年齢 (平均±SD)	65.0±11.4 (24~88) 歳	
Performance status* (% patients)		
	1	12.4%
	2	14.4%
	3	21.6%
	4	51.5%
原発部位 (% patient)		
消化管	43.4%	肝胆膵 19.6%
気管支肺	14.4%	泌尿生殖器 14.4%
乳腺	3.1%	頭頸部 3.1%
皮膚・骨・結合組織	2.1%	
主たる複方オキシコドン注の導入投与理由 (% patient)		
経口オピオイドがオキシコドン製剤†	62.9%	
モルヒネ注への不安回避‡	24.7%	
腎機能低下§	10.3%	
神経因性疼痛§	2.1%	
非オピオイド鎮痛薬の処方 (% patient)		
処方あり	57.7%	処方なし 42.3%
処方内容 (処方例に占める比率)		
フルピプロフェンアキセチル注	48.2%	メロキシカム 25.0%
アセトアミノフェン	16.1%	ロキソプロフェン 10.7%
鎮痛補助薬の処方 (% patient)		
処方あり	34.0%	処方なし 66.0%
処方内容 (処方例に占める比率)		
NMDA <sup>¶</sup> 受容体拮抗薬	57.6%	抗けいれん薬 21.2%
ステロイド	12.1%	抗不整脈薬 6.1%
ビスホスホネート製剤	3.0%	

\*: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の分類による

†: 投与経路変更, ‡: すべてオピオイドナイーブ例への導入

§: 先行オピオイドあり (オピオイドローテーション施行目的の導入)

先行オピオイドはリン酸コデイン 66.7%, フェンタニルパッチ 33.3%

¶: N-methyl D asparaginase

ニンを無視し純粋オキシコドン注とみなされていた。すなわちオキシコドン徐放錠からの切り替え換算比率は 0.70, オキシコドン徐放錠への切り替え換算比率は 1.43 (双方向とも生体利用率 70% による計算) であった。特に除痛が得られた状況での複方オキシコドン注から経口オキシコドン徐放錠への切り替え全例 (n=35) において、比率の調整を要していなかった。③ 全例での平均投与期間は 18.0±15.5 (1~78) 日であり、このうち 3 日以内の症例が 11.3%, 30 日以上症例が 18.6% であった。特に死亡まで投与された症例のうち 20% は 3 日以内の投与であった。塩酸オキシコドンとしての持続皮下注処方量 (ベースオピオイド) は D1 導入時: 25.4±33.4 (1.9~230.0) mg/日と比較して, D8: 53.5±44.6 (3.8~230.4) mg/日および D15: 55.2±38.3 (4.8~149.8) mg/日より有意に増加していた (Wilcoxon 符号付順位検定, p<0.001)。またオキシコドンからの切り替え導入例 (n=61) は D1 設定用量で 35.2±38.7 (4.8~230) mg/

日であり、これは切り替え以外の導入症例 (n=36) での D1 設定用量 9.1±6.8 (1.9~36.5) mg/日より有意に多かった (Mann-Whitney 検定, p=0.032)。転帰決定の理由では、管理困難な有害事象によるものが 7 例 (7.2%) あり (表 2), すべて導入より 16 日以内の発生であった。

### 2. 調査項目 2

疼痛スコアは導入時 D1 と比較して, D8, D15, DLO はすべて有意に低下していた (図 1)。オキシコドン徐放錠からの切り替え症例での Time-Series 解析においても導入時 D1: 6.7±2.7 に比較して D8: 2.3±2.4, D15: 1.5±1.5, DLO: 1.9±2.4 とすべて有意に低下していた (Wilcoxon 符号付順位検定, p<0.001)。

### 3. 調査項目 3

① 肝機能, 腎機能は有意な変化を認めなかった (図 2)。腎機能低下による複方オキシコドン注導入例 (n=10) でも, BUN 値 54.4±39.6 mg/dL→18.5±9.45 mg/dL, Cr 値 2.49±1.68 mg/dL→Cr 値 1.52±1.25 mg/dL と



表 2 初回複方オキシコドン注が導入された症例に対するがん疼痛治療の転帰 (n=97)

転帰決定の理由 (% Pt)	転帰決定後の処方 (% Pt)	投与日数 (mean±SD) (最短～最長)
がんおよびがん関連死 (46.4)	—	15.7±15.3 (1~55)
経口オキシコドン製剤への切り替え (36.1)	経口オキシコドン製剤のみ (27.8) 経口オキシコドン製剤と経皮 フェンタニル製剤の併用* (8.3)	19.8±12.6 (13~31) 21.1±7.49 (14~31)
オピオイドローテーションによる投与終了 (12.4)		
鎮痛効果が不十分 (2.1)	モルヒネ持続静注 (2.1)	32.5 (32~33)
管理困難な有害事象† (7.2)	フェンタニル持続皮下注 (6.2)/ モルヒネ持続皮下注 (1.0)	15.9±27.9 (1~78)
腎機能の改善 (1.0)	モルヒネ持続静注 (2.1)	2.0
転院先よりの要請 (2.1)	モルヒネ持続皮下注 (2.1)	31 (22~40)
継続処方による退院・転院 (5.2)	ホスピス病棟での処方継続 (2.1) 在宅医療へ移行 (1.0)	13.5 (5~22) 48.0

\*: 便秘による部分的オピオイドローテーション施行例

†: フェンタニル持続皮下注へ切り替え症例: ① せん妄 3.1% (D2, D5, D16), ② 高カルシウム血症の重度便秘 1.0% (D5), ③ 悪心・嘔吐 1.0% (D4), ④ 眩暈 (レスキュー時) 1.0% (D1)  
モルヒネ持続皮下注への切り替え症例: 難治性の局所皮膚炎症 3.0% (D14)

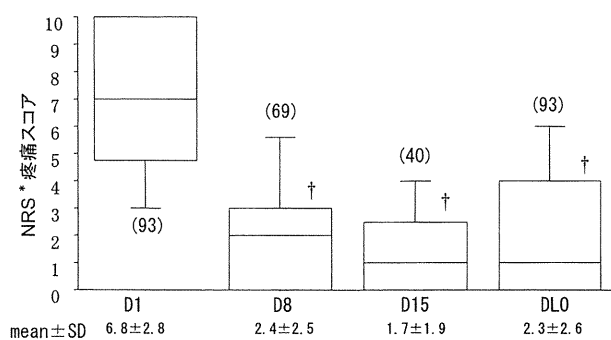


図 1 複方オキシコドン注の持続皮下注が初回導入された 97 例におけるがん性鎮痛治療成績

( ) 内は疼痛スコアが評価できていた症例数, D1: 投与開始日 (投与时), D8: 投与 1 週後, D15: 投与 2 週後, DLO: 投与期間において疼痛スコア判定が可能であった最終日。\*: Numeric rating scale (0: 無痛~10: 想像できる最悪の痛み), †:  $p < 0.0001$  投与開始時 NRS と投与 1, 2 週後および最終観察日を Wilcoxon 符号付順位検定で解析した。

有意差はなかった (Wilcoxon 符号付順位検定,  $p=0.116$  および  $p=0.249$ )。腎機能低下例でオキシコドン徐放錠へ切り替えられた症例 ( $n=4$ ) においても項目 1 の ② と同じく換算比の調整は要していなかった。② 悪心・嘔吐は D1 と D8 で有意の変化を認めなかった ( $\chi^2$ 検定,  $p=0.47$ )。D1 になかった悪心・嘔吐を D8 に認めた 4 例は, スキルス胃がん 1 例, がん性腹膜炎を伴う子宮がん と膀胱がん 1 例ずつ, 高カルシウム血症を伴う肺がん 1 例であった。胃がん症例では制吐剤で改善なく, D4 においてクエン酸フェンタニル注へのオピオイドローテーションを行い (表 2) 翌日には軽減したが D8 で残存していた, 他の 3 例は制吐剤で D15 までに症状が消失していた。また, 便秘も有意の変化を認めず ( $\chi^2$ 検定,

$p=0.44$ ), D1 になかった便秘を D8 に認めたのは 6 例で (発症率 13.6%), うち 5 例はがん性腹膜炎の症例であり, 1 例は多発骨転移を伴う前立腺がんの症例であった。③ 意識障害は有意の変化はみられず (図 3), はずれ値の調査では 2 例を除き複方オキシコドン注が原因ではなかった。また末梢神経障害の感覚低下やしびれの記載は認められなかった。しかし結腸がんの頸椎・後頭骨転移の 1 症例においてレスキュー時に増悪する眩暈と軽度の四肢脱力感が D1 で認められた。本例は D1 にフェンタニル注持続投与へ切り替えられ翌日には眩暈, 四肢脱力感は消失していた。④ D8 までに 4 例 (4.1%) で局所皮膚障害が生じ, すべて発赤・硬結であり出血例はなかった。4 例とも複方オキシコドン注にデキサメサゾンの混注で対処され 3 例は翌日に改善したが, 1 例は改善が乏しく D16 の時点で悪化し塩酸モルヒネ持続皮下注への切り替えで改善した (表 2)。

## VI. 考 察

われわれの今回の調査結果により, 複方オキシコドン注の持続皮下注は, がん性疼痛治療において有用かつ安全な方法であることが明らかになった。これは導入後の Time-Series 解析において導入時よりがん性疼痛スコア (NRS) が有意に低下しており, かつ肝機能・腎機能・意識状態が導入前後 1 週間の before-after 解析において有意差を認めなかったことによる。さらに, 本研究は複方オキシコドンの持続皮下注における, ① 一般病院における使用実態, ② 観察された有害事象を初めて報告した。これらの情報は特に緩和ケアを専門としない医師が本剤による持続皮下注を処方する際, インタビューフォーム,

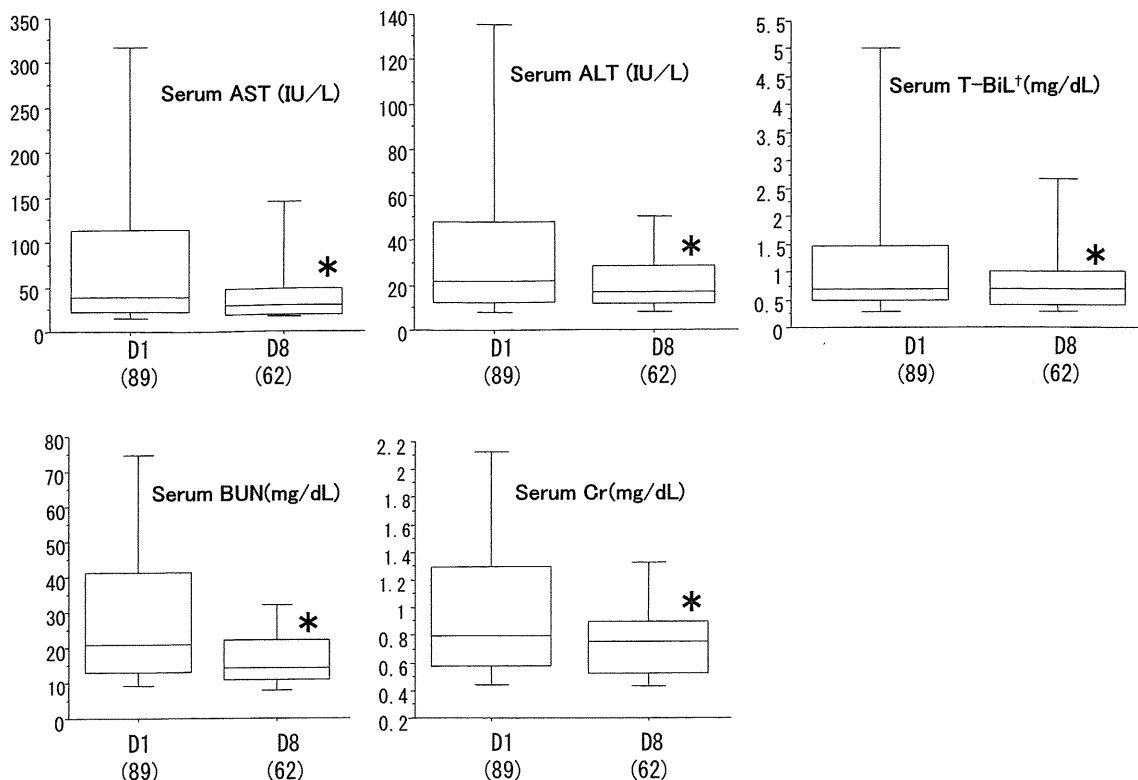


図 2 がん性疼痛に対して複方オキシコドン注の持続皮下注が導入された 97 例における肝機能と腎機能に関する血清生化学検査値: 投与開始より 1 週間の before-after 解析  
 ( ) 内は評価できた症例数, D1 値は投与開始時間より 72 時間までで最も近い測定値, D8 値は終了時間より 48 時間までに測定された検査値を表す。  
 \*: AST, ALT, T-BiL, BUN, Cr 値すべて有意の変化なし (Wilcoxon 符号付順位検定), 欠損値は loss of data 法で処理した。  
 †: T-BiL: total bilirubin

治験報告, 市販後調査のいずれも存在しないことを補填できる可能性がある。なぜなら, 本研究はトライアル研究でなく診療録に基づく単施設の後向き調査であるものの, 初回投与と全例の経時的追跡研究であるからである。

また, 持続皮下注は末期がんの最後の数日間に非常に有用な投与方法<sup>5)</sup>とされ, 国内のがん症状コントロールで汎用されている。本研究でも死亡時までの投与または PS 4 の症例がそれぞれ約半数を占め, 特に 3 日以内の投与例が 7 例 (7.2%) みられた。よって複方オキシコドン注の持続皮下注は, 予期される予後が非常に短い症例にも導入可能なことが推測できる。

また, 導入理由としてオキシコドン徐放錠 (オキシコドンチン<sup>®</sup>) からの切り替えが約 2/3 と最多だったが, これは当院ではオキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注が同時に採用されたことに加えて, 緩和ケアチームが両剤の切り替えをサポートしているためと思われる。そして「モルヒネ」に対する誤解・偏見が強いタイプ例への導入が約 1/4 あり, 不安を押してモルヒネを投与するよりオキシコドン製剤ですべて管理すべきという処方医判断・緩和ケアチーム推奨がうかがわれる。その他, 腎機能低下例や神経因性疼痛に対処するためのローテーショ

ン導入が計 12.4%にみられており, それぞれオキシコドンの特性を理解しての処方と思われる。また, 非オピオイドの併用処方が 60%未満であった原因は, 腎機能低下と消化性潰瘍リスクの回避目的であると考えられる。これは内服可能であった症例での処方は安全性が高いとされるメロキシカムとアセトアミノフェンが合計 40%以上であったこと, ジクロフェナクやインドメタシンの坐剤の併用処方がなかったことからうかがえる。一方でフルピプロフェンアセキル注 (ロピオン<sup>®</sup>) が約半数, 鎮痛補助薬が約 1/3 で併用されており, 導入時の疼痛が中央値 NRS 7 と強いため, 強度疼痛または神経因性疼痛への有効性<sup>1)</sup>を期待しての複方オキシコドン注の処方であると思われる。

本研究における, オキシコドン徐放錠との双方向の切り替え比率は徐放錠の生体利用率を 70%として, ヒドロコタルニンの作用を無視して計算するという, われわれ緩和ケアチームの推奨が全例で遵守されていた。この生体利用率の根拠は, ① 欧米でオキシコドン徐放製剤の生体利用率は 0.6~0.85 とされる<sup>6,7)</sup>, ② Kalso らが経口から静注に切り替える 2 重盲検クロスオーバー・トライアル<sup>8)</sup>でオキシコドン生体利用率 0.70 と算出したことに

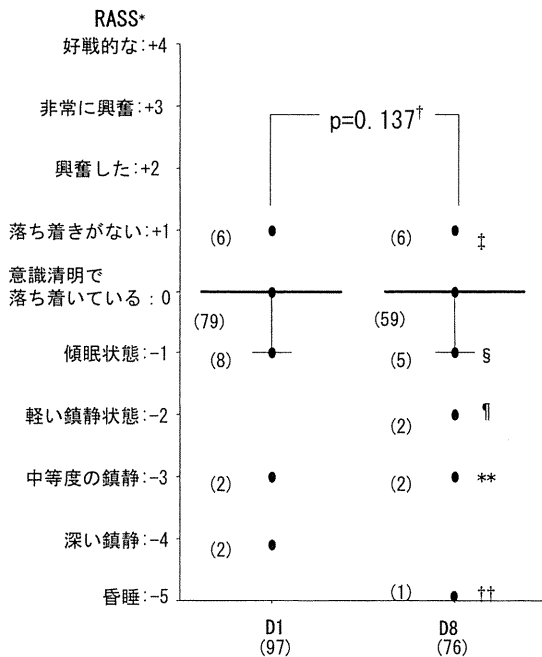


図3 がん性疼痛治療のために複方オキシコドン注を初回持続皮下投与された97例の意識レベル変化

D1 (投与時), D8 (投与1週間後)の2ポイントで評価した意識レベルを box and whisker plot 法にて示した。\*RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale, 妙中らによる日本語版<sup>1)</sup>, †, ‡: Wilcoxon 符号付順位検定, ( ) 内は計測できた症例数, 黒点は外れ値を示す。

D8での意識レベル変化の原因と転帰

†: 6例のうち3例はすべて1週間以内に自然軽快。2例は肝不全による。1例はD16に至ってRASS: +3の状態となりクエン酸フェンタニル注に変更されてRASS: +1へ改善。

‡: 5例のうち2例は肺炎による。1例はD2に活動性せん妄 (RASS: +3) で複方オキシコドンからクエン酸フェンタニル注へ変更され改善 (RASS: 0)。2例は1週後に改善 (RASS: 0)。¶: 2例とも塩酸ケタミンの中止で改善 (RASS: 0), \*\*: 2例とも敗血症により改善せず死亡, ††: 肝性昏睡により改善せず死亡。

よる。また、複方オキシコドン注を使った日本人での換算比率は、丸山らがオキシコドン徐放錠から本剤への変換比0.73<sup>9)</sup>を、国分らが0.71<sup>10)</sup>を算出し、さらに国分らは本剤から徐放錠への切り替え比を0.678<sup>10)</sup>としているが、両者とも塩酸ヒドロコタルニンは無視できると結論している。これは、われわれの用いた生体利用率0.70で除痛が得られた症例における持続皮下注から徐放錠への変換比で過不足が観察されなかったこととほぼ合致していた。しかし、オキシコドンに添加されているヒドロコタルニンは、薬理作用としてはコデイン類似であり鎮痛・鎮咳・平滑筋収縮・呼吸抑制などが報告されている<sup>11)</sup>。本剤は100 mg/日程度 (1回約30 mg)の用量で鎮咳目的に投与されていたという記録があり<sup>12)</sup>、オキシコドン注の副作用減弱や鎮咳目的の添加とされる。本研究での最大投与量は塩酸ヒドロコタルニンで57.6 mg/日であ

り、鎮咳に用いられていた用量の半分未満なので、約1.0 mL/時の投与速度上限をもつ持続皮下注では本剤は無視できることになる。またヒドロコタルニンの長期投与、高齢者、腎機能障害例での蓄積リスクも、本研究の対象は長期投与例 (≥28日が20.6%)、後期高齢者 (≥75歳が18.6%)、腎障害例 (Cr ≥1.6 mg/dLが16.5%)を多く含んでいるが、ヒドロコタルニンによると思われる薬理効果は観察されなかった。ただし死亡時まで投与された症例において、ヒドロコタルニンが濃度上昇して経過に影響した可能性は完全には否定できない。国分ら<sup>13)</sup>によると、①死亡まで1週間未満、②肝転移、③心不全の3要素が多変量解析による濃度上昇因子として抽出されており、測定データの蓄積による検討が望まれる。

日本では経口オキシコドン製剤の内服が不能になった場合、①投与経路とオピオイドを同時に変更する、②複方オキシコドン注を純粋オキシコドン注とみなして経路変更のみを行う、の二つの選択肢しかない。われわれの施設では原則として②をとっているが、その理由は以下のものである。第一に、内服不能の理由として、疾患の進行または手術・薬剤などによる消化管の障害、あるいは意識レベル低下が考えられる。消化管障害の症例では、血管内脱水により肝および腎血流が低下してオピオイドの代謝能力が落ちている可能性が高く、①の方法では、血行動態や代謝能力が不安定な時期にオピオイドを切り替えるために予想外の副作用や効果減弱による疼痛など患者QOL低下のリスクが避けられないと予想される。また、意識障害による内服困難の症例ではオピオイド変更によって起こる意識レベルおよび鎮痛効果の変化が観察困難となるので、オピオイドが惹起した意識障害と判断されない限りとるべき方法でないと考えられる。第二に、内服不能な病態では、せん妄の発生頻度は高いと思われるからである。せん妄は疼痛以上にQOLを損なうこともあり、本研究が行われた急性期病院の医療環境では特にハイリスクである。そしてKalsoによる2重盲検トライアル<sup>8)</sup>をはじめとした欧米からの報告<sup>14,15)</sup>により、モルヒネよりオキシコドンは有意にせん妄リスクが低いということは明らかであり、②の方法は急性期病院において特に有用性が高いとわれわれは考えている。そして本研究での意識レベル障害例の追跡結果でも、投与1週間後における「はずれ値」の追跡において大多数は複方オキシコドン注によるものではなかった。しかし、フェンタニル注への変更で2例 (2.1%)は軽減したせん妄が観察されており、注意深い観察を要すると思われる。また本研究は有用性・安全性に加えて、管理困難な有害事象とその背景も明らかにし得た。その要点は、①導入後約2週間はこれらの有害事象に留意するべき、

② フェンタニル注への切り替えが副作用軽減に有効である, ③ スキルス胃がん, 高カルシウム血症, がん性腹膜炎などでは悪心・嘔吐の増悪に注意を要する, ④ 注入局所の発赤硬結はステロイド混注が有効だが, 遅延性アレルギーと思われる感作が導入後2週間以降も発生し得る, の4つである。なお今後は多施設での症例集積による有害事象の解析が望まれる。

なお, 本論文は第1回日本緩和医療薬学会総会(2007年, 東京)での報告を加筆修正したものである。

#### 文 献

- 1) Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 29(58): s47-56, 2005.
- 2) 瀧川千鶴子, 横田 祥: オキシコドン (パビナール™). *臨床麻酔* 25(4): 676-680, 2001.
- 3) International Narcotic Control Board: Statistical information on narcotic drugs. pp. 214-268 [http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2007/part\\_four\\_2007.pdf](http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2007/part_four_2007.pdf)
- 4) 妙中信之, 行岡秀和, 足羽孝子: 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. *人工呼吸* 24(2): 146-167, 2007.
- 5) 柏木哲夫, 恒藤 暁, 細井 順・他: ターミナルケアマニュアル. 第3版, 最新医学社, 大阪, 2000, p170.
- 6) Poyhia R, Oikkoia, Kalso E, *et al*: The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 32: 516-518, 1991.
- 7) Leow KP, Smith MT, Williams B, *et al*: Single-dose and steady-state, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 52: 487-495, 1992.
- 8) Kalso E and Vanio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47(5): 639-646, 1990.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 薬科学大辞典編集委員会・編: 廣川薬科大辞典. 廣川書店, 東京, 1986, p1072.
- 12) 奥島貫一郎: パビナールに就いて. *岡山医会誌* 425: 612-623, 1925.
- 13) 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.
- 14) Mercadante S: Opioid rotation for cancer pain; Rationale and clinical aspects. *Cancer* 86(9): 1856-1866, 1999.
- 15) Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, *et al*: Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 12(3): 182-189, 1996.