

第 12 回緩和ケアチーム抄読会

平成 21 年 7 月 3 日

担当：水島 仁

Opioids Switching with Transdermal Systems in Chronic Cancer Pain

C Aurilio et al.

J Exp Clin Cancer Res. 2009; 28(1): 61

< Introduction >

慢性的で中等度から重度の癌性疼痛に対して、オピオイドが用いられているが、その中でも特に経皮的な投与方法は、経口、舌下や他の非経口投与方法と比較すると、侵襲性が低く、また、特に消化器系、顎顔面部に癌などの問題がある患者には有利であるとされている。現状では、buprenorphine と fentanyl が経皮的製剤として用いることが可能である。

最近の研究では経皮的投与では、製品によって差があるが、72 時間から最長で 96 時間もの連続的なオピオイドの放出が可能であることがわかった。つまり、薬剤の血中濃度が低下することが少なく、長時間の疼痛緩和が可能である。それに加えて、副作用が少ないことも知られており、侵襲性も副作用の頻度も低く且つ十分な鎮痛効果があり、とても有用な方法と考えられている。しかし、どのようなオピオイド製剤でも、長期間用いると耐性を生じてしまい、投与量が増加し、その結果多くの副作用が発生してしまう。十分な鎮痛効果がない場合、もしくは耐えられない副作用が生じた場合、WHO のガイドラインでは別のオピオイド製剤に変更することを推奨している。多くの患者にとって、オピオイド・スイッチやオピオイド・ローテーションは疼痛緩和の唯一の解決策である。使用していたオピオイドに不満があり、鎮痛効果が十分でなかったり、副作用が生じたと感じた患者に対し、経皮的 buprenorphine (BTDS) と経皮的 fentanyl (FTDS) の 2 通りで交換を行った。(以前 BTDS であれば FTDS に、以前 FTDS であれば BTDS に、といった具合である)。今回の研究の目的は経皮的オピオイド間でスイッチングを行い、適切な鎮痛効果と副作用を減ずることである。

< Patients >

慢性疼痛に悩み、過去 3 カ月に経皮的 buprenorphine もしくは経皮的 fentanyl を投与されていた患者で選定基準として不十分な鎮痛(VAS>50mm)、オピオイド使用に伴う副作用(鎮静、情動不安、嘔気・嘔吐、便秘)。除外基準として、腎不全(血清クレアチニンクリアランス<60ml/min)、肝疾患(Child-Pugh スコアで 7~15)、B 型肝炎・C 型肝炎の既往、過去 3 ヶ月の急性 A 型肝炎の既往、H I V の既往、呼吸循環器系疾患、妊娠、授乳、飲酒、向精神薬の服用。また、この研究期間中に化学療法や放射線療法を予定し

ている者、薬剤アレルギーのある者、皮膚疾患のある者、現在、もしくは過去 30 日に別の clinical trial に参加した者、精神・神経的状态が不良で日誌をつけたり疼痛スケールを記録することが困難な者も除外された。

< Study procedure >

4 週間かけてフォローされた。スクリーニング訪問(V0), 採用訪問: recruitment visit (V1), 週に1度のフォローアップ訪問(V2, V3, V4)。V0で患者の年齢、性別、人種、癌の病歴、それに伴う疼痛が記録された。各患者はその他に身長、体重、バイタルサイン、その他の疾患を有する場合その病名と治療も記録された。採血データとして、肝・腎機能を見るために、Cr, Na, K, BUN, AST, ALT, GTP, Che, PT, aPTT, INR、そして心電図と神経所見も記録された。

採用訪問では、ノートが手渡され、毎朝の疼痛(VASスケール)と必要であればレスキュー(20mg 経口 IR モルヒネ 最大1日3回まで)使用量を記録した。その採用訪問では、身体所見(視診、眼、肺、腹部、筋骨格系、バイタルサイン)、採血での肝・腎機能検査、神経・循環器検査の結果、副作用、そしてレスキュー使用量が記録された。患者は2群に分けられ、経皮的オピオイド製剤を別の経皮的製剤に変更する際に、等価換算表で50%減らして投与することとした。もともと経皮的 buprenorphine(70 µg/hr)投与されていた者は25 µg/hrの経皮的 fentanylに変更とした。

同様に、もともと経皮的 fentanyl(75 µg/hr)を投与されていた者は経皮的 buprenorphine (52.5 µg/hr)に変更とした。

< Assessment of analgesic efficacy >

毎週 VAS スケール(0=疼痛なし、100=耐えがたき疼痛)が記録され、Present Pain Intensity(PPI: 0 = no pain, 1 = mild, 2 = discomforting, 3 = distressing, 4 = horrible, 5 = excruciating)、Pain Rating Index (PRI: 15項目存在し、疼痛の感覚的領域(11項目)と感情的領域(4項目)のそれぞれ0から3点で合計45点、そして使用したレスキューの量(mg/day)が記録された。また、他のパラメータとして、新しい薬剤に対する患者の満足度も記録された。満足度とは単純に「現在の鎮痛剤にあなたは満足ですか?」と問い、患者は「はい・いいえ」しか答えることができない。

< Assessment of adverse events >

副作用(嘔気・嘔吐、便秘、情動不安定)の有無について質問した。鎮静については4点スケール(0=鎮静なし、1=鎮静軽度、2=鎮静中等度、3=鎮静重度)

< Statistical analysis >

合計で40人の白人患者がスクリーニングを受け、32人が参加した。そのすべての患者

が修了した。テーブル 1 に患者の特徴を記す。

< Results >

どちらの群でも、バイタルサイン、呼吸器系症状の悪化は認められなかった。また、どちらの群でも VAS, PPI, PRI, 副作用、レスキュー使用量に有意な差は認めなかった。

< Analgesic efficacy >

VASで見ると、V1と比較すると、有意な鎮痛効果があったとされる。FTDS群では34% (V2), 57% (V3) and 68% (V4), BTDS群では33% (V2), 60% (V3), 69% (V4)。いずれの訪問でも2群に大きな差は認められなかった。PPIスコアではこの研究が終了した際に、優位なPPIスコアの低下を認めた。FTDS群では54% (V2), 71% (V3), and 77% (V4), BTDS群では59% (V2), 75% (V3), and 79% (V4)。2群間で優位な差は認めなかった。PRIスコアでも優位な低下を認めた。FTDS群では35% (V2), 66% (V3), and 74% (V4), BTDS群では43% (V2), 45% (V3), and 62% (V4)。2群間では優位な差は認めなかった。全ての患者において、レスキューの使用量が減ったことがわかった。また、患者満足については、全ての患者が「現在の鎮痛剤に満足しているか？」の問いに「はい」と答えていた。

< Adverse events >

このスイッチングを行ってから、副作用の出現が減った。嘔気・嘔吐は胆のう癌と胃がんに罹患している3人の患者には見られたが、便秘に悩まされた患者数も減った。(BTDS群: V1 11 pts, V2 4 pts, V3 5 pts, V4 5 pts。 FTDS群: V1 10 pts, V2 6 pts, V3 4 pts, V4 5 pts) 便秘は結腸がん、脳転移、肺がん罹患の9患者に認められた。さらに、最初の1週間で情動不安定、鎮静が完全に消えたことは特筆すべき点である。

< Discussion >

オピオイド・スイッチングは長期間の癌性疼痛に対して有効であるが、耐性と副作用が薬剤の使用に抑止をかけてしまい、その結果患者のQOLの低下が起こる。その結果、オピオイド製剤の変更をすることで、鎮痛効果と毒性のバランスを保つことができ、換算表を使用することで、副作用は少なく、鎮痛効果は高く、とコントロールされている。耐性が生じてしまった場合、薬剤を増量するしかないが、耐性は薬力学、薬物動態的、精神科的に関係があるとされ、副作用の出現は薬剤のみせいではなく、その代謝産物によるものであるとも考えられている。よって、オピオイド製剤を変更し、換算表よりも低量で使用することで毒性を減じ、鎮痛効果は上げることができると考えられている。今回の研究では、BTDS FTDSへスイッチ、FTDS BTDSへスイッチし、スイッチした際に換算表の50%に投与量を減らすことで、疼痛、レスキュー使用量の両方を減らすことができた。さらに、副作用も減じて、新たな副作用の出現を抑えた。今回の結果は、今

後がん発生場所も考慮に入れた個別の治療方法確立へのスタート地点であると考え。これは、薬剤効果だけでなく副作用 analysis についてもである。これによりオピオイドの種類によってどのような副作用をもたらすか、ということも理解できるようになると考えられている。

今回の研究では、薬剤を変更しようとしたわけであり、投与方法を変えたわけではない。なぜなら、経皮的方法は日々の生活を邪魔することなく、簡便であり、低侵襲性で患者もそれを望んでいる。経皮的方法では、72 時間毎のオピオイド製剤投与を覚えるだけである。便秘、嘔気・嘔吐の減少は QOL の上昇をもたらした。これにより、全ての患者は満足していた。このことはとても重要である。なぜなら心理的な因子は患者の QOL や予後に結びつくと考えられているからである。

今回の研究とは異なり、他の研究では、オピオイド・スイッチングで同等の鎮痛効果を得る必要性を説いている。このような差があるのは、オピオイド製剤の効果はその病態生理のみだけでなく、いろいろな因子の組み合わせによってもたらされると考えられる。

< Conclusion >

安全かつ効果的なオピオイド・スイッチングを可能にするためにより詳細な研究が必要だと考えられる。がん患者にとって精神的ストレス等の因子についても考慮することが必要である。これらの因子がオピオイド製剤の効果や予後に影響をもたらすからである。