

第 26 回緩和ケアチーム抄読会

平成 21 年 10 月 9 日

担当：吉川 ひろか

Transdermal Fentanyl as a Front-Line Approach to Moderate-Severe Pain: A meta-analysis of randomized clinical trials

Daive Tassinari, et al.

Journal of Palliative Care; Autumn 2009; 25, 3/2009; 172-180

< 背景 >

重度の疼痛に対する治療は変化しており、経皮的オピオイドの使用が増加傾向にある。ガイドラインでは、経口モルヒネは重度の疼痛の初期治療としてまず推奨される。経皮的フェンタニルはモルヒネ内服からの移行として、オピオイドローテーションもしくは経口内服が不可能となった際に使用される。実際いくつかの論文では、経皮的オピオイドのほうが副作用が少なく、患者に好まれるという報告がある。これまで重度の疼痛治療に関して多くの研究が行われてきたが、エビデンスに乏しく、また経皮的オピオイド(主にフェンタニル)の研究も進んできたことからランダム化比較試験のメタアナリシスが可能となった。

< 目的 >

ランダム化比較試験のメタアナリシスにより、がんもしくはがん以外の疾患による疼痛について、安定したオピオイド必要量の経皮的フェンタニル(TF)と経口モルヒネ(SROM)投与の安全性と患者のコンプライアンスを比較検討する。

< 方法 >

* 中等度から重度の疼痛に対して使用された TF と SROM のランダム化比較試験についての系統的レビュー

文献検索設定期間：1966 年 2007 年

検索データベース：MEDLINE, EMBASE

検索語：‘Administrarion, Cutaneou’, ‘Administration, Oral’,
‘Analgesic, Opioid/administration&dosage/adverse effects’,
‘Delayed-Action Preparations’,
‘Fentanyl/administration&dosage/adverse effects’,
‘Cancer Pain/drug therapy’, ‘Low back pain/drug therapy’
‘Morphine/administration&dosage/adverse effects’

対象：がん患者、中等度 - 重度の疼痛のある非がん患者

対象論文：TF と SROM の比較が含まれる Phase のランダム化比較試験

* 系統的レビューにおけるランダム化比較試験の質的評価：Jadad Quality Score を利用
(Table 1)

* 分析のアウトカム

副作用の違いは、オッズ比の算出による結果のある/なしを、
副作用のある/なしとして想定した。

プライマリエンドポイント：2 種類の投与方法(TF,SROM)間の全体的な副作用のオッズ
全体的な副作用の比率は、各々の研究のすべての副作用
の平均値として推定した

セカンダリエンドポイント：全般的な胃腸系・神経学的副作用
便秘・下痢・食欲不振・吐気・傾眠・不眠・呼吸抑制・
発汗・残尿・緩下薬使用・患者嗜好・研究脱退比率

今回の研究は副作用に焦点を当てており、2 種の薬剤の鎮痛薬としての効果の分析は
行われていないが、臨床的視点に沿った適切な使用が行われていた場合に、
あらゆる側面を分析することで鎮痛効果を推測することができる。

* 統計分析：Mantel-Haenszel test、ランダム効果モデル、 $P < 0.05$

< 結果 >

* 治験の特徴

117 の治験が予備段階では査読されたが、5 件が判定基準に該当した。(Table 2)

3 件(13,16,17)Jadad score3、2 件(14,15)Jadad score2

1309 人の患者が該当、3 つの治験ががん患者を含み、2 つの治験が非がん患者を含む

TF 投与 652 人、SROM 投与 657 人

373 人ががん性疼痛(188 人 TF, 185 人 SROM)、

936 人が非がん性疼痛患者(464 人 TF, 472 人 SROM)

* 分析結果

副作用と患者の嗜好において検討した。

副作用

胃腸系副作用：便秘・下痢・食欲不振・吐気・嘔吐

神経学的副作用：不眠・傾眠・抑うつ・めまい

その他：呼吸抑制・発疹・掻痒感・口渇・倦怠感・発汗・残尿

(Table 3)

分析に違いのあったもの：下痢・腹痛・脱退比率

(Figure1 – 7)(Table 4)

TF の有意な利点 : 便秘、緩下薬の使用、残尿、がんもしくは非がん患者の嗜好
SROM の利点 : 嘔気、下痢、発汗
有意差のなかったもの : 全体的な安全性・神経学的安全性・胃腸系安全性・傾眠・
食欲不振・嘔吐・呼吸抑制・不眠・
オピオイドのレスキューを必要とするコントロール不能な疼痛
・研究脱退比率

< 結語 >

WHO の 3 段階除痛ラダーや諸学会のガイドラインでは、経口モルヒネの使用が基本であり、伝統的にモルヒネ投与後に経皮的フェンタニルを使用するという体系的なアプローチが推奨されている。

緩和ケアにおいて、症状コントロールの効率・安全性・患者のコンプライアンス(嗜好)という 3 項目が、臨床業務の中で新しい評価として分析が行われている。

今回の分析からも、患者は経皮的フェンタニルを好む傾向があり、経皮的フェンタニルのよりよい副作用の側面や QOL への影響を報告したこれまでの研究を裏付けることができる。

緩和の領域では、臨床の場もしくは臨床研究においても、患者の QOL が最終的なアウトカムとなることから、今後は患者の特性やニーズに応じて、投薬の初期アプローチを検討していく必要がある。

今回の研究は、研究数も少なく低いクオリティーの研究が含まれている点、等鎮痛に関して明確でない定義が含まれている点、結果の相違、等に限界があり、今後発展性のある研究も含まれている。今後経口モルヒネに代わりうる薬剤についてのさらなる調査研究が求められる。

また、呼吸抑制について言及されていない点も、今後考慮していく必要がある。

< 参考 >

フェンタニルは μ 受容体選択性が高く κ 受容体にはほとんど親和性を示さない。さらに μ 受容体には $\mu 1$ と $\mu 2$ のサブタイプがあり、モルヒネはこの両方に作用するのに対し、フェンタニルは $\mu 2$ よりも $\mu 1$ オピオイド受容体への選択性が高いため、低用量では便秘を起こしにくいと推測されている。

$\mu 1$ 受容体

主に脊髄より上位中枢に作用し鎮痛作用に関わるとされている。

$\mu 2$ 受容体

主に脊髄に作用し、鎮痛作用に関わるとされている。μ₂ 受容体のその他の作用としては呼吸抑制、徐脈、血圧低下、多幸福感、悪心、腸蠕動抑制、オッディの括約筋収縮、排尿障害、筋硬直、縮瞳などがあげられる。