

第 40 回緩和ケアチーム抄読会

平成 22 年 1 月 29 日

担当 金子 健

(1) The Usefulness of Pretreatment with Prochlorperazine for Prophylaxis Opioid-induced Nausea (オピオイドによる嘔気に対するプロクロルペラジン前投与の有用性)

遠山幸男他

日病薬 ; 2009 年第 45 巻 1 号 : 121-124

がん性疼痛に対して用いられるオピオイドの代表的な副作用に嘔気・嘔吐がある。嘔気・嘔吐は患者の苦痛も大きく、時としてオピオイド投与継続の障害となることもある。特に、経口オピオイド製剤導入時の嘔気発現はその後のオピオイドに対する不信感や拒薬に繋がることもあり、十分な対策が必要である。

オピオイドによる嘔気・嘔吐に対してプロクロルペラジン錠 5mg (ノバミン錠) の予防的同時投与を推奨する報告があるものの、経口オピオイド初回投与時にプロクロルペラジン錠 5mg が同時に投与されているにもかかわらず、嘔気・嘔吐を訴える症例を経験する。一方、オピオイド投与前から予防的にプロクロルペラジンを継続して服用している症例からは嘔気・嘔吐の訴えがないことも経験している。そこで我々は、オピオイド初回投与の 1 時間以上前からプロクロルペラジン錠 5mg を服用開始し、以後 1 日 3 回継続服用する方法を pretreatment With prochlorperazine by Aichi prefecture society of hospital pharmacists design (PPA 法) と命名し、オピオイドによる嘔気・嘔吐に対する PPA 法の有用性について検討を行った。

対象

愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会第 2 分科会所属の 9 施設において、平成 15 年 5 月～平成 17 年 4 月に経口オピオイド製剤が初回導入された症例を対象とした。

除外症例

経口オピオイド製剤初回導入以前から嘔気のある症例

ステロイドを含むプロクロルペラジン以外の制吐剤導入症例

化学療法および放射線療法施行中の症例

調査期間中に化学療法および放射線療法が開始された症例

原疾患による器質的または機能的障害 (排便状況障害も含む) によって嘔気を誘発したと考えられる症例

その他、オピオイドの副作用による嘔気と評価困難な症例。

調査方法

経口オピオイド製剤の投与開始日時と用法用量、プロクロルペラジン錠 5mg の投与開始日時と用法用量、嘔気の程度と発現状況、嘔吐の有無、排便状況、その他嘔気発現に影響を及ぼす可能性のある項目を、プロクロルペラジン服用症例については、患者の錐体外路症状に基づく手の振え、体のこわばり、つっぱり、動悸について、主に患者との面談およびカルテの薬剤管理指導記録、診療録、看護記録、検温表より調査を行った。

嘔気の有無については、嘔気の程度をグレード 0~4 の 5 段階に分類

グレード 0: まったくむかつきなし、グレード 1: むかつき感はないが食欲なく、食事摂取量が減少、

グレード 2: むかつき感はあるが食事に影響ない、グレード 3: むかつき感があり食事摂取量が減少した、

グレード 4: むかつき感が強く食事ができないとし、

グレード 0~1 を嘔気なし、グレード 2~4 を嘔気ありとした。

オピオイドによる嘔気は 1~2 週間で耐性を形成するとの報告があることから、調査期間は経口オピオイド製剤初回投与から 2 週間とした。

結果

経口オピオイド製剤を初回投与された 97 例のうち、対象除外症例 39 例を除いた 58 例を対象とした。

対象 58 例のうち、PPA 法群は 22 例。非 PPA 法群は 36 例であった。(表 1)

嘔吐嘔気のは発現は、非 PPA 法群では、嘔吐した症例は 13 例、嘔気はグレード 2~4 が 8 例、グレード 0~1 は 15 例 (41. 7%)。PPA 法群では、嘔気はグレード 0 が 21 例、グレード 1 は 1 例。嘔吐は全例で発現しなかった。

非 PPA 法群では嘔気ありが 22. 2%、嘔吐ありが 36. 1%と合計 58. 3%の症例で嘔気・嘔吐の発現がみられた。

PPA 法群においては全例で嘔気・嘔吐の発現はなく、プロクロルペラジン錠 5mg 前投与によって経口オピオイド製剤による嘔気が有意に予防できた (図 1)。

PPA 法群および非 PPA 法群ともに、嘔気・嘔吐の発現に影響を及ぼす排便状況の悪化なし。錐体外路障害による身体異常、抗ノルアドレナリン作用による起立性低血圧、過度の鎮静、眩暈の有害事象はなし。

考察

オピオイドによる嘔気に対して汎用されているプロクロルペラジンの主な薬理作用は、抗 D₂ パミン (D₂) 作用、抗ノルアドレナリン (α 1) 作用および抗セロトニン (5-HT₂) 作用で、制吐作用は化学受容器引金帯に存在する D₂ 受容体を遮断することによって発現するといわれている。プロクロルペラジンは D₂ 遮断作用が強く α 遮断作用が比較的弱いいため、制吐作用が強い反面、過度の鎮静や起立性低血圧、眩暈を生じ難いという特徴がある。また、プロクロルペラジンの経口剤は、その剤形が小さく服用しやすいという利点があることから第一選択薬として使用されている。

モルヒネによる嘔気は、鎮痛至適用量の 10 分の 1 量でも発現するとの報告があり、血中濃度の推移を考慮すると、嘔気は経口オピオイド製剤初回投与直後に発現する可能性が考えられる。例えば、モルヒネ硫酸塩徐放性製剤である MS コンチンの最高血中濃度到達時間は 2.3 時間であることから、最高血中濃度の 10 分の 1 に到達するまでに要する時間は約 20～30 分程度と推測される。オピオイドの嘔気に対しては制吐剤の予防投与が望ましいといわれているが、具体的な投与方法については確立されておらず、期待する嘔気予防効果が発揮されないまま漫然と制吐剤が処方されている症例も少なくない。プロクロルペラジン錠 5mg は約 1 時間で効果が最大になるとの報告を基に、十分に制吐作用を発現する時点で経口オピオイド製剤の服用を開始し、プロクロルペラジンの定常状態の血中濃度を得るための投与期間を考慮して、1 日 3 回継続して服用する方法とした。これによりプロクロルペラジンの血中濃度が保たれ、レスキューとしてオプソなどのオピオイドを追加服用しても十分制吐作用を発現すると考える。以上のことから、PPA 群で嘔気が発現しなかったのはプロクロルペラジン錠 5mg 投与によるものであると考える。本研究において、嘔気が嘔気対策を行わなかった非 PPA 法群の 58.3% に認められたとする成績は、モルヒネ投与患者の 50～66% に嘔気が発現するとした Hanks らの報告とよく一致した。一方、嘔気対策が行われた PPA 群では嘔気を発現した症例は認められず、全例において嘔気を予防することができた。また、非 PPA 法群のなかで嘔気発現後にプロクロルペラジン錠 5mg が投与された 7 名中 5 名において、嘔気・嘔吐の改善がみられなかった。以上の結果を踏まえると、プロクロルペラジンの制吐作用を効果的に発現させるためには、オピオイド投与前にプロクロルペラジンを投与する必要性が強く示唆された。

(2) A Comparison of the Amounts of Unused Fentanyl Transdermal Patches to Select Appropriate Application Site (使用済みフェンタニル貼付剤の残存量からみた貼付部位選択に関する比較検討)

吉澤一巳他

日病薬；2009年第45巻6号：773-776

がん性疼痛治療薬の1つである経皮吸収型貼付剤（デュロテップパッチ）はフェンタニルを2.5mg, 5mg, 7.5mg および10mgを含有する4種類の製剤があり（現在、フェンタニルMTパッチ）、フェンタニルの皮膚への移行量は貼付剤が皮膚に接する面積に比例する。貼付後、フェンタニルは皮下に貯留され、毛細血管からの吸収を経て体循環に至る。従って、消化管での吸収率や肝臓での初回通過効果による影響を受けないが、血中濃度の上昇は緩徐であり、24～48時間前後で最高血中濃度に達する。そして、約72時間（3日間）安定した血中濃度が維持されるため、3日後の貼り替え時まで持続した鎮痛効果が期待できる。しかしながら、フェンタニル放出量が体温によって影響を受けることに加え、貼付剤特有の欠点として、皮膚の状態や貼付部位の違いが薬物の吸収に影響したり、貼付者の違いによっても薬物の放出に影響したりすることが報告されている。

フェンタニル貼付剤を肩あるいは背部に貼付することは、中途剥離の防止や貼付剤との密着度を増大させてフェンタニル放出量を確保する目的として有用な手段の1つになり得ると考えられた。

方法・結果

本研究では、貼付部位の違いが薬物の放出にどのような影響を及ぼすかを検討するために、使用済みフェンタニル貼付剤のフェンタニル残存量を測定し、解析を行った。

入院患者（8名）：男性5名、女性3名

解析を行ったフェンタニルパッチ：

2.5mg 10枚（胸部：8枚、肩・背部：2枚）、5mg 1枚（胸部：1枚）、7.5mg 8枚（胸部：4枚、肩・背部：4枚）、10mg 4枚（胸部：4枚）

フェンタニルの放出に影響を与えることが知られている体温については、すべての貼付剤使用期間において著しい体温変化は観察されず、フェンタニル残存率との間に相関性は認められなかった。この条件下において、フェンタニル貼付剤の規格用量と残存率の間には負の相関性が認められた。一方、胸部および肩・背部における平均フェンタニル残存率（平均値±標準偏差）は、それぞれ胸部37.8±12.6%、肩・背部28.3±6.5%となり、貼付部位によるフェンタニル残存率には有意な差は認められなかった。しかしながら、同規格用量間による検討を行ったところ、2.5mg製剤の胸部と肩・背部では有意な差が認められた。

近年、フェンタニルはほかのオピオイド鎮痛薬とは異なり、疼痛存在下でも鎮痛耐性を生じやすいことが基礎研究によって明らかにされ、フェンタニルを適切に使用しても鎮痛作用の減弱が早期から認められることやフェンタニルをいくら増量しても良好な鎮痛効果が得られ

ないといった現象も報告されている。また、フェンタニル貼付剤の貼付 3 目目に血清中フェンタニル濃度が低下していた患者から回収した使用済みフェンタニル貼付剤の残存率が、理論残存率よりも高値を示すことが報告されている。よって、使用済みフェンタニル貼付剤を利用した残存率の測定は、侵襲性を伴わずにフェンタニルの放出と皮膚吸収の問題を検証する手段として有用であると考えられる。

フェンタニル貼付剤 2. 5mg の 1 日放出量は 0. 6mg であり、3 日間で 1. 8mg が放出される。その他の規格も同様に計算すると、使用済みフェンタニル貼付剤の理論残存率は 28. 0% となる。今回、添付文書上には記載のない肩や背部へ貼付した患者が存在したが、その主な理由は中途剥離を防止することにあつた。肩あるいは背部に貼付した患者 2 名はいずれも performance status (PS) : 1~2 と全身状態にさほど問題はなかったが、1 日のうち 6~8 時間は就寝時間であることから、胸部に貼付した場合よりも皮膚と貼付剤との密着度が増して過剰な放出につながるものと懸念されたが、本結果において胸部および肩・背部に貼付した使用済みフェンタニル貼付剤のフェンタニル残存率は理論残存率 28. 0% とほぼ同程度であることが明らかとなった。一方、例数は少ないものの、フェンタニル貼付剤の残存率と規格用量との間に負の相関性が認められ、皮膚との接触面積が小さいほどフェンタニルが放出されにくく、皮膚への吸収・移行に何らかの障害が生じる可能性が考えられた。添付文書には貼付時の注意として、「貼付後、約 30 秒間手のひらでしっかり押さえ、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること」とある。本研究では、特に胸部に貼付した場合のフェンタニル放出不足が顕著であったが、貼付時の手技に不十分な点があったこともその要因の 1 つと推察され、院内に「正しい貼付方法」を広報する必要があると考えられた。

今回、新たな貼付部位として肩あるいは背部に貼付した場合のフェンタニル放出に関する検討を行い、噸数は少ないものの安定したフェンタニル放出が確認された。平成 20 年 7 月からはマトリックス製剤が発売となり、既存のフェンタニル貼付剤との比較についても今後検討課題として取り組む必要はあるが、少なくとも、既存のフェンタニル貼付剤を中途剥離の防止あるいは貼付剤との密着度を増大させてフェンタニル放出量を確保することを意図して「肩・背部」に貼付することは、残存率上からは有用な手段の 1 つになり得ると考えられた。