

学 位 論 文 要 旨

氏 名

林 経人



論 文 題 目

Response to intravenous fentanyl infusion predicts
subsequent response to transdermal fentanyl

(慢性痛患者におけるフェンタニルの点滴と貼付の相関)

指 導 教 授 承 認 印

岡本浩司



Response to intravenous fentanyl infusion predicts subsequent response to transdermal fentanyl (慢性痛患者におけるフェンタニルの点滴と貼付の相関)

氏名 林 経人

背景

臨床では強い痛みに対して強オピオイドが広く使用されている。近年、便秘と嘔気のない強オピオイドであるフェンタニル貼付剤の使用が特に増加している。フェンタニル貼付剤は、少量のオピオイドにより忍容性を確認してから使用する必要があるが、忍容性の確認に使用するオピオイドの種類や投与方法が決定されていない。

種々の鎮痛薬の効果を予測するのに Intravenous infusion test がある。これは鎮痛薬を点滴静注し、直後の効果から同薬の継続使用の効果を予測するものである。今回、フェンタニル静注薬の点滴後にフェンタニル貼付剤を使用し、両者の鎮痛作用および副作用の相関を調べることにより、フェンタニルによる Intravenous infusion test がフェンタニル貼付剤の忍容性の確認に有効であるかを検討した。

対象と方法

2010 年から 2011 年に北里大学病院麻酔科を受診した患者のうち、20 歳以上で、Numerical Rating Scale (NRS ; 0 = 痛みなし, 10 = 最大の痛み) 4 以上の痛みが 3 か月以上持続した 70 人の患者を対象とした。

仰臥位で点滴を確保し、フェンタニル静注薬 100 μ g を生食 50ml ボトルに入れ 30 分かけて点滴した。同日、フェンタニル貼付剤 (デュロテップ MT パッチ 2.1[®]) を開始または追加した。併用薬は、研究期間中に変更しないこととした。

痛みは、NRS, Pain Intensity Difference [PID, (前 NRS-後 NRS) / 後 NRS \times 100 (%)], Clinical Global Impression - Improvement scale (CGI-I, 1 : 非常に改善, 2 : 中等度改善, 3 : 軽度改善, 4 : 変化なし, 5 : 軽度増悪, 6 : 中等度増悪, 7 : 非常に増悪), Satisfaction Scale (SS, 1 : 非常に満足, 2 : 満足, 3 : 満足でも不満足でもない, 4 : 不満足, 5 : 非常に不満足) で評価した。副作用は、眠気、浮動感、嘔気、口渇、搔痒感を、4 段階の Verbal Rating Scale (VRS, 0 : 全くない, 1 : 多少ある, 2 : 中等度ある, 3 : 非常にある) で評価した。評価は点滴前後と 2 週間後に行った。

統計は、NRS, 平均血圧, 心拍数の治療前後の比較, および CGI-I, SS, NRS の群間比較に Wilcoxon の符号順位検定を用いた。また、副作用の群間比較にカイ 2 乗検定と Fisher の正確確率検定, 効果と副作用の相関関係には Spearman の順位相関係数を用いた。有意水準は 5%未満 ($P < 0.05$) とした。

結果

全 70 例の結果を得た。10 例は副作用によりフェンタニル貼付剤を中止した。

結果を中央値（範囲）で示す。NRS はフェンタニル点滴により 7（4-9）から 3（0-8）に有意に低下し（ $P < 0.001$ ），フェンタニル貼付により更に 4（1-8）に有意に低下した（ $P < 0.001$ ）。

PID は点滴が 58.6%（0-100），貼付が 40.0%（0-87.5）であり，疼痛軽減率は点滴で有意に大きかった（ $P < 0.001$ ）。点滴の PID が 100%の場合，貼付の PID が 28.6-85.7%と大きくばらつきがみられたが，点滴の PID が 50%以下では貼付も 50%以下であった。

CGI-I は点滴が 1（1-3），貼付が 2（1-4），SS は点滴が 1（1-3）で貼付が 1（1-4）であり，いずれも点滴の方が有意に高値であった（ともに $P < 0.001$ ）。点滴による PID，CGI-I，SS は貼付のそれらと有意に正相関した（いずれも $P < 0.001$ ）。さらに，副作用の出現率と重症度はともに点滴と貼付で群間差はなかったが，ともに点滴と貼付の間に有意な正相関があった。

考察

本研究は，フェンタニル 100 μg を 30 分で点滴静注することにより，フェンタニル貼付剤の鎮痛効果と副作用の出現を予測できることが示唆された。

体重 50-60 kg の患者に，フェンタニル 100 μg を 30 分で点滴静注すると，フェンタニル貼付剤（デュロテップ MT パッチ 2.1）よりもフェンタニルの最大血中濃度がより高くなるためと考えられる。すなわち，フェンタニル 100 μg の点滴静注で鎮痛効果が得られなかった場合，デュロテップ MT パッチ 2.1 でも鎮痛効果が得られない可能性が高い。また，副作用に関しても，フェンタニル 100 μg 点滴静注で出現しなかった場合はデュロテップ MT パッチ 2.1 でも出現しない可能性が高いことが示された。

オピオイドの忍容性の確認には，一般的にコデインやトラマドール等の弱オピオイドが使用される。弱オピオイドで問題なければ強オピオイドに変更するといった習慣であるが，これらの弱オピオイドは強オピオイドのプロドラッグであり，活性個体差の大きい代謝酵素である CYP2D6 で代謝されて強オピオイドになる（コデインはモルヒネ，トラマドールは M1）。CYP2D6 活性のない患者（数%）では強オピオイドへの変換がないため，強オピオイドの忍容性は確認できない。さらに，代謝産物のモルヒネと M1 はフェンタニルと異なるのに対し，フェンタニル点滴はフェンタニル貼付薬と同じフェンタニルを使用するため，より忍容性の確認に適していると考えられる。

今後，フェンタニル点滴の最適量の調査や，より高用量の貼付剤の効果と副作用を予測できるか等の追加研究が必要である。