

Title	がん疼痛治療に付随する苦痛緩和のための治療戦略
Author(s)	岡本, 禎晃
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26251
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

〔 題 名 〕 がん疼痛治療に付随する苦痛緩和のための治療戦略

学位申請者 岡本 禎晃

諸言

がん患者の痛みはどの病期においても出現し、がんの進行とともに出現頻度が高くなり、進行がんにおいては60～70%、末期がんにおいては75%の患者が体験するといわれている。また、痛みが治療の初期から出現することにより、QOLが低下し抗がん剤治療の中断に至る場合も少なくない。このがんによる強い痛みに対する治療薬の第1選択はオピオイド系鎮痛薬である。しかし、がんの痛みは複雑で、1種類の鎮痛薬で疼痛管理を行うことは困難であり、特に神経障害性疼痛は難治性であり、それに対する薬物としてはNMDA受容体拮抗薬であるケタミンが使用される。しかし、オピオイド系鎮痛薬およびケタミンは悪心・嘔吐、傾眠、不穏などの副作用が問題となり、患者の治療継続拒否につながることは日本のみならず世界的な問題となっている。一方、これらの副作用に対して予防的に使用されているフェノチアジン系の制吐薬を同時服用することで、有害事象が出現した場合にどちらの副作用か判断できずに、オピオイド系鎮痛薬の使用継続ができなくなることもある。

本研究では安全ながん疼痛治療の確立をめざし、日本において習慣的に行われているオピオイド系鎮痛薬開始時の悪心・嘔吐に対するフェノチアジン系制吐薬の予防効果と副作用の検討、オピオイド系鎮痛薬の難治性悪心・嘔吐に対する新たな治療戦略としての非定型抗精神病薬の可能性、更にはケタミンの投与初期に問題となる精神・神経系の副作用を軽減する投与方法の研究を行った。

方法

1. オピオイド系鎮痛薬であるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルが投与された患者 412 例について、悪心の予防的に併用されているプロクロルペラジン併用、非併用群に分けて悪心、傾眠の発現率を調査検討した。
2. オピオイド系鎮痛薬を使用しているがん患者で従来の制吐薬の効果が不十分であり、非定型抗精神病薬であるリスペリドンが投与された患者 20 例に対して、悪心・嘔吐の軽減作用を調査検討した。悪心・嘔吐についての評価は、悪心・嘔吐の治療に対して、リスペリドン投与翌日に悪心が消失した場合を complete response (以下 CR) とし、3 日以内に悪心が消失した場合は partial response (以下 PR) と定義した。同様にリスペリドン投与翌日に嘔吐が消失した場合は CR とし、3 日以内に嘔吐が消失した場合は PR と定義した。悪心・嘔吐がリスペリドンの投与後 4 日目以降も変化しなかった場合を No response とした。
3. オピオイド系鎮痛薬を使用しているにも関わらず強い痛みを訴えケタミンを精密持続静脈内投与で 10mg/24h から開始し、数時間ごとに増量された患者 46 例の鎮痛効果と副作用を調査検討した。

結果

1. 使用していたオピオイドは徐放性モルヒネ (以下 CRM) 66 名、徐放性オキシコドン (以下 CRO) 196 名、経皮吸収型フェンタニル (以下 TDF) 151 名であった。
悪心の出現率は、CRM 群と TDF 群では、プロクロルペラジンを併用している場合に比較して併用していない場合の方が少ない傾向がみられたが、CRO 群では併用している場合の方が多くみられた。しかし、いずれの薬剤もプロクロルペラジン併用の有無で、統計的な有意差は見られなかった。一方、傾眠の出現率についてはプロクロルペラジンを併用しなかった場合、CRO 群は 29.7%であるのに対して、プロクロルペラジンを併用した場合は CRO 群が 46.8% ($P=0.015$) と有意に多かった。一方、CRM 群、TDF 群ではプロクロルペラジンを併用した場合、CRM 群は 25.0%、TDF 群は 8.6%であったのに対し、プロクロルペラジンを併用した場合は CRM 群が 45.0% ($P=0.095$)、TDF 群は 13.8% ($P=0.321$) と多い傾向にあったが、統計的な有意差は見られなかった。
2. リスペリドンの投与量は 1mg、用法は 1 日 1 回就寝前であった。
悪心については、10/20 例 50%で半数が投与翌日に効果が見られた (CR)、残る 50%の患者についても投与 3 日以内に全員に効果が見られた (PR)。嘔吐については 7/11 例 64%で効果が見られた (CR)、残る 3 名について投与 3 日以内に効果が見られた (CR)、効果が見られなかったのは 1 名のみであった。

有害事象は2例に傾眠がみられた。

3. ケタミンの鎮痛効果は65.2%の患者でみられた。ケタミンの鎮痛効果は中央値30mg/24h(10-300mg/24h)で発現していた。鎮痛効果はNumeric Rating Scaleで 7.3 ± 2.0 から 3.5 ± 2.2 に有意に低下していた($P < 0.01$)。一方、有害事象は2名(4%)の患者において精神的な副作用である浮遊感が400mg/dayに増量した時と別の患者では悪夢が700mg/dayに増量した時にみられたが、300mg/day以下の投与量では、精神的な副作用(白昼夢、悪夢、幻想、幻覚、浮遊感など)はみられなかった。

考察

オピオイド系鎮痛薬を投与する際に併用投与されていたプロクロルペラジンには悪心・嘔吐の予防効果はなく、副作用としての傾眠の発現率を増加させている可能性が示唆された。非定型抗精神病薬であるリスペリドンは従来の制吐薬では抑制できなかった悪心・嘔吐を抑制する可能性が示唆された。がんによる難治性の神経障害性疼痛に使用されているケタミンは少量から徐々に増量することにより、従来推奨されていた投与量よりも少量で効果がみられ、かつ副作用も軽減できる可能性が示唆された。

一連の研究はすべて臨床で感じた疑問を出発点として、現在臨床で問題になっていることからの解決手段として行った。得られた結果は臨床に還元されつつある。しかしながら、緩和ケア領域では、今日もなお、保険適応上使用できる薬剤は限られており、臨床上のジレンマが解決されていない。今回の研究も単施設の研究であることや、症例数の少ない研究もあることから、今後は前向きな研究を多施設共同で行うことにより、さらなるエビデンスの確立に努めていきたいと考える。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (岡本 禎晃)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教 授 上島 悦子
	副 査	教 授 八木 清仁
	副 査	教 授 藤尾 慈
	副 査	教 授 橋本 均

論文審査の結果の要旨

本研究では安全ながん疼痛治療の確立をめざし、日本において一般的に行われているオピオイド系鎮痛薬使用開始時の悪心・傾眠に対するフェノチアジン系抗精神病薬の予防効果と副作用の検討、オピオイド系鎮痛薬の難治性悪心・嘔吐に対する新たな治療戦略としての非定型抗精神病薬の可能性、更にケタミンの投与初期に問題となる精神的な副作用を軽減する投与方法の研究を行った。

1) オピオイド系鎮痛薬の副作用比較とフェノチアジン系抗精神病薬(プロクロルペラジン)併用の意義

オピオイド系鎮痛薬によって引き起こされる悪心・嘔吐の予防目的で投与されているプロクロルペラジンについて検討し、オピオイド系鎮痛薬の種類によってはその予防効果が見られない可能性を示唆した。更に、現在までオピオイド系鎮痛薬の副作用であると考えられていた傾眠が、プロクロルペラジンとの相互作用やプロクロルペラジンそのものの副作用である可能性を示唆した。本研究の結果により、わが国でこれまで行われてきたオピオイド系鎮痛薬開始時の予防的制吐剤投与の意義が再考される結果となった。

2) オピオイド系鎮痛薬による難治性の悪心に対するリスペリドンの効果

がん患者のオピオイド系鎮痛薬によって引き起こされた悪心・嘔吐に対するリスペリドンの効果と副作用についてレトロスペクティブに調査した。その結果、統合失調症で使用されるより少ない用量で、悪心・嘔吐ともに、著明な改善効果を示した。一方、有害事象は軽微であった。これにより、リスペリドン1mg/日の投与は進行がん患者のオピオイド系鎮痛薬によって誘発された難治性の悪心・嘔吐に有効である可能性が示唆された。小規模ながら本研究の結果は2011年に発行されたヨーロッパ緩和ケア学会(EAPC)の疼痛ガイドラインの「オピオイド系鎮痛薬による悪心・嘔吐」の項目及び、日本緩和医療学会のガイドラインで引用され、ひろく知られるところとなった。

3) 進行がん患者の神経障害性疼痛に対するケタミンの安全な投与方法の検討

神経障害性疼痛の緩和のためのケタミンの段階的な増量法が、進行がん患者で精神的な副作用を防ぐことができるかどうか調べるために臨床研究を行った。少量からの漸増法により、少量のケタミンから効果発現が見られ、最終投与量も低く抑えられる結果となった。また、痛みの強さ、レスキューオピオイドの投与回数ともケタミンの開始により有意に減少した。これにより、オピオイド系鎮痛薬では緩和できない神経障害性疼痛に対して使用される鎮痛補助薬の中でも切り札的な存在であるケタミンの段階的投与方法の有用性を明らかにした。

以上の研究はがん患者の難治性の痛みに対する新たな治療戦略を構築する上で大いなる示唆に富んでおり、緩和医療における臨床薬学研究的な重要性を示すものとしても意義深く、博士(薬学)の学位論文として相応しいものと認める。