がん疼痛治療を目的としたモルヒネ持続皮下注時における レスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性の検討

篠 道弘^{*1}, 片岡智美¹, 佐藤 哲¹, 安達 勇²

静岡県立静岡がんセンター薬剤部¹

静岡県立静岡がんセンター緩和医療科²

Study on Efficacy and Safety of Rescue Doses in Patients Treated with Continuous Subcutaneous Morphine Infusion for Cancer Pain

Michihiro Shino^{*1}, Tomomi Kataoka¹, Tetsu Sato¹ and Isamu Adachi²

Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center¹

Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center²

[Received December 3, 2004]
[Accepted April 30, 2005]

There have been very few studies on the efficacy and safety of subcutaneous morphine “rescue doses” in patients being treated with continuous subcutaneous infusion of morphine for the management of cancer pain.

In order to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous morphine rescue doses as an adjunct to a continuous subcutaneous basal infusion, we investigated the dosage range of the morphine rescue doses, the ratio of their dosage to the 24-hour baseline dosage, the change in pain score and adverse effects for 31 subcutaneous morphine rescue doses administered to 10 cancer patients, who were admitted to the Shizuoka Cancer Center over the 11-month period from April 2003 to February 2004.

As for the findings, the 24-hour baseline dose of morphine was 46.72 ± 35.99 mg and the smallest and largest rescue doses were 0.4 mg and 8 mg, respectively. All of the rescue doses were equivalent to 4.16% of the 24-hour baseline dose. Following rescue doses, the pain score significantly decreased from 6.27 ± 2.49 to 3.10 ± 2.80 ($p < 0.001$) and of the 31 rescue doses administered, 25 produced no adverse effects. In a few patients, the rescue doses brought on or exacerbated nausea/and or vomiting, ($n=3$), caused drowsiness ($n=2$) or dry mouth ($n=1$).

These results suggest that a subcutaneous morphine rescue dose equivalent to 4.16% of the 24-hour baseline dose of a continuous subcutaneous morphine infusion can significantly reduce pain and that adverse effects such as nausea, vomiting, drowsiness and dry mouth only occur in a few patients.

Key words — morphine, rescue dose, continuous subcutaneous infusion, cancer pain management, breakthrough pain

緒 言

がん疼痛治療を目的としてモルヒネの持続皮下注が行われる場合、疼痛増強時の対処法として早送りが実施される。早送りは、基本投与である持続皮下注に加えて少量を急速投与する手法であり、レスキュードーズと呼ばれることが多く、通常は1時間分に相当するモルヒネ量が用いられるが¹⁻⁴⁾、その有効性と安全性に関する検討

は見当たらない。

今回、モルヒネの持続皮下注が施行されていた患者を対象として、疼痛増強時に実施された早送りについて、持続皮下注および早送りとして投与されたモルヒネ量、早送りの前後における疼痛の変化および有害事象などを電子カルテより後方視的に調査し、がん疼痛治療を目的としたモルヒネ持続皮下注時における早送りの有効性と安全性を検討した。

^{1,2} 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007番地 ; 1007, Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Suntou-gun, Shizuoka, 411-8777 Japan

対象と方法

2003年4月から2004年2月までに静岡県立静岡がんセンター緩和ケア病棟に入院したがん患者288名のうち、テルフュージョン小型シリンジポンプTE-361(テルモ(株))によるモルヒネの持続皮下注に加えて疼痛の増強時に看護師によるモルヒネの早送りが実施され、電子カルテシステムに実装された疼痛アセスメントシートに早送り実施前後における疼痛の程度および有害事象が記録されていた31回の早送りについて検討した。

疼痛の程度はNumeric Rating Scale^{5,6)}に準じて、患者が0(疼痛がない)から10(最悪の疼痛)までの整数で評価した値を看護師が記録する方式とした。ただし、患者が2つの値の間をまたがって表現した場合には、両者の平均値を算出して検討に用いた。

早送り実施時の有害事象については、吐き気・嘔吐、眠気およびその他の3項目について、その程度を看護師が0(発現なし)～3(強度)までの4段階で評価した数値を記録した。また、以下の式より早送り実施前における疼痛の程度から早送り実施後における痛みの程度を差し引いた値を算出し、これを疼痛の改善度と定義して検討に用いた。

疼痛の改善度＝(早送り実施前の疼痛の程度)

－(早送り実施後の疼痛の程度)

さらに、疼痛の改善度が4以上の場合を著効、1から3までを有効、0もしくは負の値になった場合を無効と定義して検討した。

なお、同一患者において早送りが複数回実施された場合や、治療経過の中で持続皮下注量に変更された場合、あるいは早送り量に変更された場合などには、その度毎に疼痛の改善度を算出して検討に用いた。

統計的処理にはStudentのt検定を用い、危険率 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象患者

上記の早送りが実施されていた対象患者は10名(男性6名、女性4名)であり、年齢は30～78歳であった。対象患者を表1に示す。

2. モルヒネ持続皮下注の投与量

検討対象となった31回の早送りについて、早送り実施時におけるモルヒネ持続皮下注の1日基本投与量は $46.72 \pm 35.99 \text{mg}$ (Mean $\pm$ S.D.)であり、最高は192mg/日、最低は9.6mg/日であった(図1)。1日基本投与量の最も多い区分は30～39mg/日の範囲であった。

3. モルヒネの早送り量

疼痛の増強時に実施されたモルヒネの早送り量は1回あたり0.4mg～8mgであったが、8mgが用いられた1回を除き、すべて1回あたり4mg以下であった(図2)。モルヒネの早送り量として最も多い区分は1～1.49mgの範囲であった。

4. モルヒネ持続皮下注量と早送り量の関係

検討対象となった早送り31回のすべてにおいて1日基本投与量の4.16%、すなわち1時間分に相当する量が用いられていた。これは院内で作成した緩和ケアマニュアル

表1. 対象患者

患者数	10名
性別(男性/女性)	6名/4名
年齢	30歳～78歳
子宮頸がん	2名
脂肪肉腫	1名
尿管がん	1名
腹膜粘液腫	1名
直腸がん	1名
食道がん	1名
舌がん	1名
膵臓がん	1名
咽頭がん	1名

図1. モルヒネ持続皮下注量の分布

図2. モルヒネの早送り量の分布

ルに記載されている方法であった。

5. 早送りの前後における疼痛の変化

早送り実施前の疼痛の程度は 6.27 ± 2.49 (範囲: 1.5~10)であったが、早送り実施後には 3.10 ± 2.80 (範囲: 0~10)まで有意に低下した ($P < 0.001$)。早送りの前後における疼痛の変化を図3に示す。

6. 早送りによる疼痛の改善度

早送り31回のうち、著効は12回 (38.71%)、有効は15回 (48.39%)、無効は4回 (12.90%)であった (表2)。また、早送りの実施による疼痛の改善度は平均3.15であり、最高値は10、最低値は0であった。

7. 早送りによる有害事象

早送り31回のうち、25回 (80.65%)では有害事象の発現を認めなかったが、6回 (19.35%)では何らかの有害事象を認めた (表3)。すなわち、吐き気・嘔吐の発現や増悪は3回 (9.68%)で認められ、その内訳は早送り実施前の0から実施後に1となったのが1回、同様に早送り実施前の0から3まで増悪したのが1回、早送り実施前の2から実施後に3まで増悪したのが1回であった。

眠気は31回中2回 (6.45%)で認められ、その内訳は早送り実施前の0から1および3に上昇したのがおのおの1回であった。その他の有害事象として、投与前に2であった口渇が3へ増悪したのが1回 (3.23%)であった。

考 察

突発痛などの疼痛増強時には、速やかな除痛を得るためにレスキュードーズの効果的な使用が必要となる。レ

図3. 早送り前後における疼痛の変化

スキュードーズに用いられるモルヒネ量には、1日基本投与量の5~15%とする報告¹⁾や、5~10%⁷⁾、10%~15%⁸⁾、あるいは1/6とする報告^{9,10)}などのように種々の数値が提唱されているが、通常は1日基本投与量の1/6から1/10程度に設定されることが多い^{1,3,4,8-13,注1)}。ただし、持続静注や持続皮下注の場合には、経口投与のように1/6量を用いることは危険であり⁷⁾、通常は1日量の1/24に相当する量がレスキュードーズとして早送りされる¹⁻⁴⁾。しかしながら、これらの数値は患者を対象とした臨床研究の結果から導き出された数値ではない。

今回、がん疼痛治療を目的としてモルヒネの持続皮下注が実施されている患者を対象として、早送りに用いられたモルヒネ投与量や1日基本投与量に対する比率、早送り前後における疼痛の変化や早送りによる有害事象などを調査することにより、モルヒネ持続皮下注時におけるレスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性に関する検討を行った。

その結果、早送りに用いられたモルヒネ量は最も少ない場合で1回あたり0.4mgであり、最大で8mgと大きな幅があったものの、検討対象とした31回の早送りはすべて1日基本投与量の4.16%、すなわち1時間分に相当する量が用いられていた。早送りの実施により、疼痛の程度は 6.27 ± 2.49 から 3.10 ± 2.80 へ有意に低下していることが確認され、疼痛の改善度は平均3.15であった。そこで早送りによる平均的な除痛効果を踏まえ、疼痛の改善度が4以上の場合を著効、1から3までを有効、0以下を無効と定義して検討すると、著効は38.71%と約1/3を占め、有効も48.39%と約半数に達し、両者をあわ

表2. 早送りによる疼痛の改善度

著効 (改善度 ≥ 4)	12 / 31 (38.71%)
有効 (" = 1~3)	15 / 31 (48.39%)
無効 (" ≤ 0)	4 / 31 (12.90%)

改善度の平均値: 3.15
(範囲: 0 ~ 10)

表3. 早送りによる有害事象

有害事象なし	25 / 31 (80.65%)
吐き気・嘔吐の発現や増悪	3 / 31 (9.68%) 0 → 1: 1回 0 → 3: 1回 2 → 3: 1回
眠 気	2 / 31 (6.45%) 0 → 1: 1回 0 → 3: 1回
口 渇	1 / 31 (3.23%) 2 → 3: 1回

注1) 伊藤美由紀, 的場元弘, 村上敏史, 伊藤壮平, 工藤裕子, 国分秀也, 外須美夫, モルヒネによるがん疼痛治療におけるレスキュードーズの有用性と安全性の検討, 第7回日本緩和医療学会総会講演抄録集, 2002, p. 106.

せると早送りによる除痛効果は87.10%で認められたことになる。これらの結果は、臨床で行われている1時間分に相当するモルヒネ量の早送りにより、疼痛が緩和されることを裏付けるものと考ええる。

ただし、今回の検討では対象患者1名あたりに実施された早送りの回数は最高で8回、最低は1回であり、早送りが複数回実施された患者7名について検討すると、同一患者であっても疼痛の改善度は最も低い場合に0で最高は10であり、早送りによる疼痛の改善度には大きな患者内変動が認められた。

さらに、有害事象と投与量との関係についても検討した。早送りの実施により嘔吐したのは1回のみであり、1日投与量は84mgで早送りには1時間分として3.5mgが用いられていた。また、早送り実施前の疼痛の程度は10であったが、早送り後には9までの低下にとどまり、疼痛は改善されずに有害事象が強く発現した結果となった。一般的にモルヒネ投与開始後約2週間は吐き気・嘔吐の発現しやすい期間とされているが、早送りにより嘔吐した事例の場合、モルヒネの投与は2カ月以上前に開始されており、投与開始初期に発現したものではなかった。吐き気は2回認められているが、そのうち1回は1日量12mgで早送り量は0.5mgであり、他の1回では1日量60mgで早送り量は2.5mgであった。これらに比べて1日投与量が多くても吐き気・嘔吐を認めなかった場合もあり、1日投与量と吐き気・嘔吐の関連性は明らかではなかった。また、2回認められた眠気のうち、0から3に増悪したのは午前4時40分に早送りを行った際に記録されたものであり、有害事象としての眠気と入眠との判別は困難と考えられる。

以上のように、31回の早送りのうち25回(80.65%)では有害事象を認めなかったことから、早送りの安全性は比較的高いと考えられるものの、残りの6回(19.35%)では吐き気・嘔吐の発現や増悪、あるいは眠気などの有害事象を認めた。有害事象の発現状況としては、吐き気・嘔吐と口渴が同一患者で認められたのを除き、他の有害事象は異なる患者における発現であった。これらの結果より、早送りを実施する際には有効性を期待するだけでなく、有害事象の発現にも注意する必要があると考えられる。

早送りの実施間隔については、有効性と安全性の観点から適切な間隔で実施されるべきと考えられ、PCAポンプを用いる場合にはロックアウトタイムを15分から30分に設定される場合が多いものの¹⁰⁾、実際にはさまざまな間隔で早送りが行われていると推測される。今回の検

討では、早送りが異なる日に実施されている場合が多く、短い場合にも数時間の間隔があったため、実施間隔に関する検討はできなかった。

今後は早送り実施時における疼痛の変化や有害事象の発現状況に加えて、早送りの実施間隔や早送りによる除痛の程度に関する患者の満足度についても検討を行う必要があると考える。

引用文献

- 1) N.I. Cherny, R.K. Portenoy, Cancer pain management. Current strategy, *Cancer*, **72**, 3393-3415 (1993).
- 2) 武田文和, “がんの痛みの鎮痛薬治療マニュアル すべてのがん患者の痛みからの解放のために”, 金原出版, 東京, 1994, pp. 72-85.
- 3) 平賀一陽, 並木昭義, 福井次矢, 飯野京子, 内富庸介, 小川節郎, 喜多みどり, 君島伊造, 近藤仁, 篠道弘, 樽見葉子, 恒藤暁, 濱口恵子, 松本真希, 向山雄人, 山室誠, 渡辺昭彦, 瀬戸山修, “Evidence-Based Medicineに則った治療ガイドライン”, 日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2000, pp. 54-67.
- 4) 国立がんセンター中央病院薬剤部編著, “モルヒネによるがん疼痛緩和 改訂版”, エルゼビア・サイエンス株式会社ミクス, 東京, 2001, pp. 97-98.
- 5) J.A. Paice, F.L. Cohen, Validity of verbally administered numeric rating scale, measure cancer pain intensity, *Cancer Nurs.*, **20**, 88-93 (1997).
- 6) De. F. Conno, A. Cavaceni, A. Gamba, Pain measurement in cancer patients; A comparison of six methods, *Pain*, **57**, 161-166 (1994).
- 7) 的場元弘, 鎮痛薬の頓用処方どう考え, どう処方するか, ターミナルケア, **6**, 39-46 (1996).
- 8) M. McCaffery, How to calculate a rescue dose, *Am. J. Nurs.*, **96**, 65-66 (1996).
- 9) C.S. Hill, Jr, “Cancer Pain”, ed. by R.B. Patt, J.B. Lippincott, Inc., Philadelphia, 1993, pp. 129-142.
- 10) G. Hanks, N.I. Cherny, M. Fallon, “Oxford Textbook of Palliative Medicine”, ed. by D. Doyle, G. Hanks, N.I. Cherny, K. Calman, Oxford University Press, Inc., New York, 2004, pp. 316-341.
- 11) 後明郁男, 佐藤健太郎, がん疼痛治療のオピオイド療法はレスキューなしには成り立たない—医師の立場, 薬剤師の立場, 臨床と薬物治療, **21**, 249-253 (2002).
- 12) 後明郁男, フェンタニル貼付薬を臨床でどう使いこなすか—レスキューの使い方, 臨床と薬物治療, **22**, 1032-1038 (2002).
- 13) 的場元弘, 工藤裕子, 小林瑞佳, 渡辺理恵, モルヒネの上手な使い方, 痛みと臨床, **2**, 143-149 (2002).