Buprenorphine Hydrochloride の依存性に関する臨床観察の試み

岡田 和夫*¹ 原口 義座*² 石原 哲*² 梶原 周二*²
斉藤 慶一*² 若林 利重*² 逸見 武光*³ 柳田 知司*⁴

(受付: 1982年5月25日) (特別掲載)

Clinical Study on the Dependence Potential of Buprenorphine Hydrochloride

Kazuo OKADA*¹ Yoshikura HARAGUCHI*² Touru ISHIHARA*²
Shuji KAJIWARA*² Keiichi SAITO*² Toshishige WAKABAYASHI*²
Takemitsu HENMI*³ and Tomoji YANAGITA*⁴

*¹ Department of Anesthesiology, Teikyo University

*² Department of Surgery, Tokyo Police Hospital

*³ Department of Mental Health, School of Health Science, University of Tokyo

*⁴ Central Institute for Experimental Animals, Preclinical Research Laboratories

Buprenorphine hydrochloride was intramuscularly injected at the usual dose into patients who required frequent use of analgesics, and its analgesic effect and drug dependence potential were studied during the course of treatment and after termination of treatment.

1. A total of 18 patients were studied: 11 patients with cancer-related pain, 3 patients with postoperative pain, 2 patients with postoperative ileus, and 2 patients with other symptoms.
2. The overall improvement in terms of analgesic efficiency was remarkable in

*¹ 帝京大学医学部麻酔学教室
〒173 東京都板橋区加賀 2-11-1

*² 東京警察病院外科

*³ 東京大学医学部保健学科精神衛生学教室

*⁴ 実験動物中央研究所前臨床医学研究所

66.7% of the patients studied and moderate in 27.8%, so that the efficacy of the drug was very high.

3. The only side effects observed were slight dizziness in 1 patient and moderate decrease of respiration rate in another.

4. The drug dependence potential was examined in 14 patients who received more than 4 injections of buprenorphine hydrochloride. During the course of treatment, 10 patients (71.4%) requested continuation of the drug and 2 (14.3%) requested an increased dose. After termination of treatment, 2 patients (14.3%) requested resumption of the drug, 2 (14.3%) complained of sleeplessness and 1 (7.1%) complained of nervousness, but these were due to pain. During the course of treatment, 3 patients (21.4%) experienced an exhilarated feeling, but the symptom was mild, and hence, it was not considered to suggest dependency on the drug.

5. Although the number of patients was not large, the dependence potential of buprenorphine hydrochloride was studied in as much detail as possible. However, the results of the present study did not indicate any clinical problems with drug dependence potential.

Key words : buprenorphine, dependence potential, chronic pain

はじめに

Buprenorphine hydrochloride (以下 buprenorphine と略記)は英国の Reckitt & Colman 社で開発された agonist-antagonist 鎮痛薬であり, oripavin 誘導体の中より morphine と同等の鎮痛効果を持ちながら身体依存性がなく, また nalorphine などにみられる精神刺激作用のない化合物を目標としたスクリーニングの結果, 最終的に選びだされたものである¹⁾²⁾.

Buprenorphine の薬理学的特徴は効力が morphine および pentazocine に比較して数倍～数百倍と強く, またその作用持続時間が長いことである³⁾.

Buprenorphine の依存性については, 外国では, マウス, ラット, イヌおよびサルなどの動物ならびにヒトで試験が行われており, これらの結果, buprenorphine の身体依存性は極めて低いことが報告されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. また国内においてもアカゲザルでの身体依存性実験において, buprenor-

phine の身体依存性は, あるとしても極めて弱いこと, および自己摂取行動の強化効果を指標としたレバー押し比率累進実験の結果, buprenorphine の精神依存性は pentazocine より弱いであろうことが見出されている⁸⁾.

今回, 我々は慢性疼痛を訴え, 鎮痛薬の頻回投与を必要とする患者を対象に buprenorphine の常用量を筋注にて投与し, その有効性の評価とともに依存性に関する臨床観察を投与中および投与中止後に行ったので以下にその成績を報告する.

試験方法

1) 試験対象

手術, 悪性腫瘍などに伴い慢性の疼痛を訴え, 鎮痛薬の頻回投与を必要とする患者を対象とした. また次の患者は除外対象とした. ①重篤な肝, 腎, 循環障害を合併している患者, ②呼吸器疾患のために肺機能の低下している患者, ③妊娠中または妊娠が疑われる婦人, ④意識障害があり観察者との間に信頼出来る会話が不可能な患者.

試験に際して、原則として新しい鎮痛薬を使用することについて患者の同意を得ることとした。

2) 投与方法および投与期間

Buprenorphine の投与は、原則として1回当たり0.2 mg 筋注としたが、症状に応じて適宜増減してよいことにした。また、投与回数、投与期間についても特に制限せず、必要に応じて投与することとした。

併用薬剤については、同種同効薬、また鎮静剤など試験薬の作用に影響すると思われる薬剤は使用しないこととした。

3) 調査方法

依存性調査の質問項目は抗うつ剤などの依存性調査で使用されている調査表⁹⁾¹⁰⁾に準じて作成した。依存性調査は投与中および投与中止後に行った。また、有用性を調べる総合評価を頻回投与終了後に行った。総合評価は鎮痛効果より「全般改善度」を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、

「不変」、「悪化」の5段階に、副作用より「概括安全度」を「副作用なし」、「軽度副作用あり」、「中等度副作用あり」、「中止を必要とする重度副作用あり」の4段階に、また「有用度」を前二者より、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用と思われない」、「好ましくない」の5段階に評価した。

成 績

1) 患者の背景および除外について

今回試験された18症例の一覧表を Tab. 1 に示す。また患者の背景を Tab. 2 に示す。

疼痛原因別分類では癌性疼痛11例、術後疼痛3例、術後イレウス2例、術後疼痛およびドレーン挿入による疼痛が1例、術後腹膜炎が1例であった。薬物依存既往歴があるとされたのは、症例番号1、8の2例であった。いずれも pentazocine を長期間にわたって使用していた。症例8については、環境、生活歴、性格等に依存性と関

Tab.1 症例一覧表

症例 番号	疼 痛 原 因	1回投与量 (mg)	投与日数 (日)	投与回数 (回)	総合評価(注)			依存性調査 投与中						依存性調査 投与中止後					
					改善度	安全度	有用度	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1	癌 性 疼 痛	0.2	10	10	1	2	2	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
2	癌 性 疼 痛	0.3	72	141	1	1	1	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—
3	術 後 疼 痛	0.3	2	3	2	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	術 後 疼 痛 T-tube挿入	0.3	7	7	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	術後イレウス	0.2	4	4	2	1	2	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	—	—
6	癌 性 疼 痛	0.2	1	1	1	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	術 後 疼 痛	0.3	1	2	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	術後腹膜炎	0.3	9	9	2	1	2	—	—	—	+	+	—	+	—	—	—	—	—
9	術 後 疼 痛	0.2	2	2	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	術後イレウス	0.3	5	10	2	1	2	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—
11	癌 性 疼 痛	0.3	7	7	1	1	1	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
12	癌 性 疼 痛	0.2	6	6	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	癌 性 疼 痛	0.3	36	71	1	1	1	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
14	癌 性 疼 痛	0.2	7	10	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	癌 性 疼 痛	0.3	4	5	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	癌 性 疼 痛	0.2	20	20	1	1	1	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
17	癌 性 疼 痛	0.2	48	121	1	1	1	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—
18	癌 性 疼 痛	0.3	23	24	3	1	2	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—

(注) 総合評価 改善度 1.著明改善 2.中等度改善 3.軽度改善 4.不変 5.悪化

安全度 1.副作用なし 2.軽度副作用あり 3.中等度副作用あり

4.中止を必要とする重度副作用あり

有用度 1.極めて有用 2.有用 3.やや有用 4.有用と思われない 5.好ましくない

Tab.2 患者の背景

疼痛原因別分類		有	2
癌性疼痛	11(例)	常用薬剤	
術後疼痛	3	無	13
術後イレウス	2	有	5
術後疼痛及びドレーン挿入部痛	1	アルコール	
術後腹膜炎	1	飲まない	9
性別		飲む	9
男	15	タバコ	
女	3	吸う	8
年齢* 47.3±11.8(歳)		吸わない	10
体重* 54.8±12.4(kg)		家庭環境, 生活歴, 性格等	
薬物依存既往歴		依存性と関連する問題なし	17
無	16	依存性と関連する問題あり	1

* 平均±標準偏差

連する問題があるとみなされた。症例番号 3, 6, 7, 9 の 4 例は投与回数が 3 回以下と短期間であり, 依存性調査としてはあまり意味がないと判断して集計より除外した。ただし副作用, 全般改善度, 概括安全度, 有用度の総合評価については全症例を集計した。

2) 総合評価

総合評価の結果を Tab. 3 に示す。全般改善度は, 「著明改善」が 12 例 (66.7%), 「中等度改善」が 5 例 (27.8%), 「軽度改善」が 1 例 (5.6%) であった。概括安全度では「軽度副作用」が 1 例(めまい)と「中等度副作用」が 1 例(呼吸数減少)のみであった。最終有用度は「極めて有用」が 12 例 (66.7%), 「有用」が 6 例 (33.3%) であった。

3) 依存性調査

投与中および投与中止後の依存性調査の結果を Tab. 4 に示す。調査質問項目に対する患者の反応または状態が positive な例数を項目別にみると投与中の調査では項目⑤「この薬をずっと続けて投与されたいですか」が 10 例 (71.4%), 項目④「この薬を投与されると酔っぱらったようにフワフワした気分になりますか」が 3 例 (21.4%), 項目⑥「この薬をもっと沢山投与されたいですか」が 2 例 (14.3%) であった。また, 投与中止後の調査では項目①「いらいらして落ちつかなくなり

Tab.3 総合評価

総合評価	判 定	例数(%)
全般改善度	1. 著明改善	12(66.7)
	2. 中等度改善	5(27.8)
	3. 軽度改善	1(5.6)
	4. 不 変	0(0.0)
	5. 悪 化	0(0.0)
	計	18(100.0)
概括安全度	1. 副作用なし	16(88.8)
	2. 軽度副作用あり	1(5.6)
	3. 中等度副作用あり	1(5.6)
	4. 重度副作用あり	0(0.0)
	計	18(100.0)
有 用 度	1. 極めて有用	12(66.7)
	2. 有 用	6(33.3)
	3. やや有用	0(0.0)
	4. 有用と思われない	0(0.0)
	5. 好ましくない	0(0.0)
	計	18(100.0)

ましたか」が 1 例 (7.1%), 項目②「以前より眠れなくなりましたか」が 2 例 (14.3%), 項目④「あの薬を是非また投与してほしいですか」が 2 例 (14.3%) であった。

考 察

Buprenorphine は 1978 年より非麻薬性鎮痛薬として Temgesic の商品名でイギリスで発売されて

Tab. 4

依存性調査質問項目			出現例数 例数 (%)	症状出現 症例番号
投 与 中	1	この薬を投与されると頭が軽く回転が良くなるように感じますか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	1, 8, 17 1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 17, 18 1, 5
	2	この薬を投与されると口数や体の動きが多くなりますか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	
	3	この薬を投与されると気が大きくなりますか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	
	4	この薬を投与されると酔っぱらったようにフワフワした気分になりますか	$\frac{3}{13}$ (21.4)	
	5	この薬をずっと続けて投与されたいですか	$\frac{10}{14}$ (71.4)	
	6	この薬をもっと沢山投与されたいですか	$\frac{2}{14}$ (14.3)	
投 与 中 止 後	1	いらいらして落ちつかなくなりましたか	$\frac{1}{14}$ (7.1)	8 5, 10 2, 18
	2	以前より眠れなくなりましたか	$\frac{2}{14}$ (14.3)	
	3	嘔気, 嘔吐, 手足のふるえ, しびれがありましたか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	
	4	あの薬を是非また投与してほしいですか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	
	5	ひきつけるようなことがありましたか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	
	6	もうろうとしたり, 変なものが見えたり聞こええましたか	$\frac{0}{14}$ (0.0)	

おり, 現在術後疼痛¹¹⁾¹²⁾, 癌性疼痛¹³⁾, 心筋梗塞時疼痛¹⁴⁾などに対して世界的に広く臨床使用されつつある。我が国でも, 阿部ら¹⁵⁾が術後疼痛に対して, 田口ら¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が癌性疼痛に対して臨床試験を行い, buprenorphine の 0.2~0.3 mg の筋注で pentazocine 30 mg より有用性が高く, また長期間の投与においても効果の減退はほとんどなく, 重篤な副作用もみられないことから非常に有用な鎮痛薬であると報告している。山村ら¹⁹⁾は buprenorphine のバランス麻酔への応用を検討し, buprenorphine の 6~8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の静注で有効な麻酔補助ができることを報告している。ヒトでの依存性試験については, 米国の Jasinski ら⁷⁾が過去に麻薬中毒の経験のある健常男子囚人志願者を対象に依存性試験を行っており, その結果 buprenorphine は morphine 様の自覚効果を持つ partial agonist であり, その効力は morphine の 25~50 倍であるが, 固有活量は morphine より低く, 作用持続時間は長いと報告し, また, 注目すべきことに buprenorphine を長期間大量投与しても臨床的に問題となるような身体依存性はほとんど生ぜず, 米国国立薬物乱用研究所で試験された morphine, pentazocine, cyclazocine, butorphanol などの同種鎮痛薬に比較してその程度が最も低いと報告している。なお 1980 年 4 月に米国 FDA の Drug Abuse Advisory Committee は,

buprenorphine を依存性薬物としては最も弱い規制のスケジュール V の薬剤とする勧告を出している²⁰⁾。

今回我々は日常臨床の場で出来るかぎりの範囲で依存性に関する臨床試験を行った。試験方法については我が国では pentazocine などの同種鎮痛薬においてこの種の試験が行われていないため, 抗うつ剤, 精神安定剤などの依存性試験で用いられている方法を参考とし, 厚生省の薬物依存性に関する通達²¹⁾の主旨に沿って検討した。対象は手術や悪性腫瘍に伴い慢性の疼痛を訴え鎮痛薬の頻回投与を必要とする患者であった。試験はオープン形式で, 投与量については実際に則して症状に応じて適宜増減してよいとし, また投与期間についても制限せず, 必要に応じて投与し, 投与中および投与中止後の依存性調査を行った。試験例数 18 例の内, 症例 3, 6, 7, 9 の 4 例は buprenorphine の投与が 3 回以下と短期であったため依存性調査の集計からは除外した。呼吸抑制の副作用は buprenorphine 0.2 mg 投与後に呼吸数が 20 回/分より 10 回/分程に低下したものであるが, 処置は必要とせず自然に回復した。なお後の調査でこの症例は pentazocine 30 mg を併用していた。また癌末期で全身状態も悪かったことなどが重なって呼吸抑制が起こったと考えられる。

投与中の依存性観察の結果では, 調査項目⑤「継

Tab. 5 担当医のコメント他

症例番号	投与中の依存性調査項目⑤「継続投与の要求」が positive な症例
1	<p>46 歳，男，結腸癌再発の患者で昭和 56 年 3 月 22 日に入院．疼痛は重度で左下腿麻痺を合併していた．Buprenorphine 投与前に pentazocine を 3 ヶ月間使用．最近頻回の投与になっており少し依存傾向があると思われた．この依存は癌による痛みが背景にあるものであるが，投与を止めるとさかんに痛み，不安を訴え，精神的な要素もあると思われた．ただし，この依存傾向が pentazocine に対する依存であるか，または注射（鎮痛剤）に対する依存であるかは明確ではない．</p> <p>癌再発による長期間の入院治療のため気は弱く，脆くなっていると思われたが，本来の性格的にも少し小児的なところがみられた．Buprenorphine 夜 1 回 0.2 mg が 10 日間，延べ 10 回投与された．投与後，6～7 hr は疼痛が重度から軽度に軽減し，鎮痛効果は良好であった．投与中の調査で「継続投与の要求」があったが，これは重度の疼痛のためであり，また「この薬をもっと沢山投与されたいですか」の項目が positive であったが，これも昼間の疼痛を我慢させていたためであると思われた．またフワフワした気分があると答えていたが，軽度のもので痛みの軽減による満足感もあると思われる．Buprenorphine 投与中止後も疼痛を訴え，痛みどめを要求していたが特に buprenorphine を指定して是非にという要求ではなかった．その後この患者は Opiato など麻薬に切り替え末期にまで至ったが病態の進行とともに効果は次第に減弱した．</p>
2	<p>49 歳，男，直腸癌の患者で肝転移あり．昭和 56 年 5 月 27 日，人工肛門造設手術を施行．術後，癌性疼痛に対して 3 ヶ月間 pentazocine 30 mg を使用．1～2 hr しか効かず，次第に増量している．硬膜外 Xylocaine, Marcain 投与は無効であった．</p> <p>8 月 10 日より 72 日間にわたって延べ 141 回 buprenorphine 0.3 mg を投与した．鎮痛効果は著明で副作用もなく作用時間は約 5hr で一定しており，効果の減弱はなく，投与量の増加も全くみられなかった．投与中の調査で継続投与の要求また投与開始 28 日目に行った中止観察で再投与の要求が positive であったが，これは重度の癌性疼痛によるものと思われる．</p>
5	<p>60 歳，男，直腸癌の患者で Miles 手術を施行．術後 1 週目よりイレウス状態で hyperalimentation を実施する．腹部痛，腰痛を訴え，buprenorphine 0.2 mg を投与する．投与中の調査で「継続投与の要求」また「もっと沢山投与されたい」との要求があったが，これは効果が中等度と不十分なこと．また投与回数も夜 1 回と少なかったためと思われる．</p> <p>この患者は術後よりイライラしており，神経質で看護婦，医師にかまってもらえない，痛みをとってほしいと不満を訴えていた．投与中止後「以前より眠れなくなった」の項目が positive であったが，背景に術後イレウスによる痛みがあるため，試験薬中止によるものとは言えない．</p>
8	<p>53 歳，男，慢性脾炎，出血性胃潰瘍の患者で昭和 56 年 10 月 7 日胃切除術を施行．術後腹膜炎に伴う中等度の疼痛に対し buprenorphine 0.3 mg を 9 日間，1 回 1 日延べ 9 回投与した．効果は中等度改善で副作用はなく作用時間も 6～8 hr と一定しており有用であった．投与中の調査で「フワフワした気分」と「継続投与の要求」が positive であったが，これは腹膜炎の痛みによるものと思われた．また投与中止以降の時点で少しイライラした様子がみられたが，この時期に患者は発熱し，食事がとれず，そのうえに腹膜炎による痛みが重なっていたためと思われた．この患者は入院前に他の病院で約 2 ヶ月間 pentazocine を使用しており，当病院に入院当初，pentazocine の投与を止めると異常に不機嫌また感情的となり，pentazocine 依存の傾向がみられた．またこの患者は 2 年前にも脾臓の手術をしており，それ以前に離婚している．職業は美術商で人の良い性</p>

- 格であるが、気の弱い面もあるようであり、仕事、性格等に依存と関連する点があると思われた。アルコールは以前は飲んでおり、病因のひとつと考えられるが、最近はやめている。タバコは少量吸っている。手術後、buprenorphine を9日間投与した後、投与を止めたが、buprenorphine を是非また投与してほしいとの要求はなかった。またその後は pentazocine を要求することもなくなり、手術及び術後の buprenorphine の使用によってこの患者は pentazocine 依存より離脱できたとも考えられた。
- 10 33 歳，男，中垂穿孔性汎発性腹膜炎の患者で，昭和 56 年 10 月 10 日虫垂切除，腹膜炎手術を施行。術後，麻痺性イレウスが続き，右大腿部に中等度の持続痛あり。Buprenorphine 0.3 mg を 1 日 2 回 5 日間投与した。副作用はなく，作用時間は 5～8 hr と一定していた。投与中の調査で「継続投与の要求」また投与中止後に不眠の訴えがあったが，これは術後イレウスによる痛みによるものと思われる。
- 11 57 歳，男，骨盤腔内肉腫の患者で，両下半身麻痺を合併。昭和 56 年 9 月 27 日入院当時疼痛重度で pentazocine でも鎮痛効果が認められなかった。10 月 13 日より buprenorphine 0.3 mg を 7 日間延べ 7 回投与した。鎮痛効果は著明で副作用はなく，作用時間は約 6～7 hr で一定していた。投与中の調査で継続投与の要求があったが，これは痛みによるものと考えられる。10 月 26 日，腫瘍切除，硬膜形成術を施行し，以後疼痛は軽減したため投与中止観察は出来なかった。
- 13 61 歳，男，胃癌，癌性腹膜炎，転移性肺癌の患者で，腎不全を合併。上腹部に癌性疼痛があり，buprenorphine 0.3 mg を 36 日間延べ 71 回投与した。鎮痛効果は著明でまた長期間の投与においても効果の減弱はみられなかった。作用時間は投与 20 日頃まで 6～8 hr と一定していた。以後若干の短縮傾向がみられたが癌の末期であり，全身状態の悪化とも関係があると思われる。投与中の調査で継続投与の要求があったが，これは癌性疼痛によるものと考えられる。末期まで継続して投与したため，中止観察は出来なかったが，長期にわたる臨床観察で特に依存性で問題となるような点はなく，極めて有用な鎮痛薬と評価した。
- 16 53 歳，女，直腸癌再発の患者で骨転移あり。疼痛強くなり，昭和 56 年 5 月 14 日にペインクリニック治療を目的に入院した。Buprenorphine 0.2 mg を 20 日間投与した。鎮痛効果は著明で副作用はなかった。作用時間も 6～8 hr と一定していた。投与中の調査で継続投与の要求があったが，これは癌性疼痛によるものと考えられる。投与 20 日間で試験を中止したが，中止後の調査項目は全て negative であった。疼痛自体は持続していると考えられるが，特に buprenorphine を指定して要求することはなかった。
- 17 56 歳，男，胃癌の患者で肝転移，胃転移あり。昭和 55 年 11 月 22 日に入院。X 線照射治療で痛みが少し軽くなったが，慢性疼痛が続き buprenorphine 0.2 mg を主として 48 日間延べ 121 回投与した。鎮痛効果は著明で効果の減弱はほとんどみられなかった。作用時間は投与 20 日目頃より少し短縮する傾向がみられ 1 回 0.3 mg の投与を必要とする場合もあったが，原疾患の進行とも関係があると思われる。投与中の調査で少しフワフワした気分がみられたが，一過性の軽度のものであった。継続投与の要求があったが，これは癌性疼痛によるものである。有効性の高い鎮痛薬であり，末期まで使用し，中止観察は行えなかった。
- 18 29 歳，男，胃癌の患者で中等度～重度の背部痛あり。Buprenorphine 0.3 mg を 23 日間投与した。鎮痛効果は軽度改善であったが，副作用はなく，総合的には有用な鎮痛薬と評価される。投与中の調査で継続投与の要求また投与中止後に再投与の要求があっ

たが、これは癌性疼痛によるものと考えられる。投与量、投与回数の増加はなかった。

症例番号	投与中の依存性調査項目⑤「継続投与の要求」が negative な症例(＊)
4	32 歳，男，総胆管結石で肝障害を合併した患者。昭和 56 年 9 月 21 日総胆管結石除去手術を施行。T-tube 挿入。術後疼痛および tube 挿入の痛みに対して buprenorphine 0.3 mg を 7 日間投与した。効果は著明で副作用はなかった。痛みは次第に消失し、投与量の増加はなく、依存性調査項目は全て negative であった。
12	47 歳，女，膵癌の患者で中等度の背部痛、腹痛を訴えたため、buprenorphine 0.2 mg を投与した。効果は著明で副作用はなかった。試験途中で手術を施行したため、投与は 6 日間と短期で終了した。投与量の増加はなく、依存性調査項目も全て negative であった。
14	46 歳，男，膵頭部癌の患者で中等度の背部痛を訴え、buprenorphine 0.2 mg を投与した。効果は著明で副作用はなかった。試験途中で手術を施行したため投与は 7 日間と終了した。投与量の増加はなく、依存性調査項目も全て negative であった。
15	47 歳，男，肝癌での患者で左背部に鈍痛があり、Indacin でコントロールしていた。Buprenorphine 0.3 mg を投与したところ痛みがとれ、食欲が増して経口摂取出来るようになった。投与開始 5 日目で肝動脈内カテーテル挿入の手術を施行し、buprenorphine の投与はその時点で終了した。4 日間の投与で副作用もなく、依存性調査項目も全て negative であり、極めて有用な鎮痛薬と評価した。

(＊) 除外症例(症例番号 3, 6, 7, 9)は省略した。

継続投与の要求」が 10 例 (71.4%) に positive であったが、いずれも激しい疼痛を背景としたものであった。また調査項目⑥「増量の要求」が 2 例 (14.3%) に positive であったが、これは 2 例とも夜に 1 回/日の投与で昼間は痛みを我慢させていたためであった。また調査項目④「酔っぱらったようにフワフワした気分」が 3 例 (21.4%) に positive であったが、この気分の良い状態は一過性で軽度のものであり、また慢性的疼痛が一時的にせよ消失したことによる満足感も背景にあるかもしれない。

投与中止後の依存性観察の結果において「再投与の要求」、「不眠」、「いろいろ」が positive な症例がみられたが、これらの投与中止後の症状についてはいずれも疼痛が出現した状態での反応であり、痛み由来するものと考えられる。依存性調査で 3 項目が positive であったのは症例 1 と症例 8 であり、それぞれ癌性疼痛あるいは出血性

胃潰瘍に対し pentazocine を 2 ヶ月以上にわたって使用し、薬物依存の既往があるとされた症例であった。しかしいずれも buprenorphine 投与中止後には buprenorphine を指定した再投与の要求はなく、特に症例 8 は手術と術後の buprenorphine の使用によって pentazocine 依存から離脱できたとも考えられる。全体として今回の依存性観察の結果、buprenorphine に強い依存性があることを示唆するような、あるいは乱用につながるような徴候は全くみられなかった。なお癌末期の患者の場合は有効な鎮痛薬の投与を途中でやめることの難しさもあり、症例 11, 13 および 17 については投与中止観察が行えなかった。

作用時間はほとんどの症例で 6~8 hr であり、この時間は頻回の反復投与後も変わらなかった。症例 13 (36 日間投与) と症例 17 (48 日間投与) については投与 20 日以降で少し作用時間の短縮がみられたが、いずれも癌末期の患者で原疾患の進行と関係があるものと考えられた。

まとめ

本試験では慢性疼痛を訴え、鎮痛薬の頻回投与を必要とする患者を対象に buprenorphine の常用量を筋注にて投与し、有効性の評価とともに依存性に関する臨床観察を行った。

1) 総合評価では鎮痛効果より判定された全般改善度は「著明改善」が12例(66.7%),「中等度改善」が5例(27.8%)で中等度改善以上の割合は94.5%と高い改善率を示した。副作用はめまいと呼吸数減少が各1例にみられただけであった。鎮痛効果と副作用を加味した有用度は「極めて有用」が12例(66.7%),「有用」が6例(33.3%)で有用以上の割合は100%と非常に優れた有用率を示した。

2) 投与中の依存性観察において、「継続投与の要求」が10例(71.4%),「増量の要求」が2例(14.3%)にみられた。また投与中止後の依存性観察において、「再投与の要求」が2例(14.3%),「不眠」が2例(14.3%),「いろいろ」が1例(7.1%)にみられた。しかしこれらの患者の反応あるいは症状は激しい疼痛を背景に出現したものであり、薬物依存性によるものとは思われなかった。また投与中の依存性観察において「フワフワした気分」が3例(21.4%)にみられたが、一過性の軽度のもので依存性があることを示す徴候とは考えられなかった。

3) 以上、限られた症例数における観察ではあったが、出来る限り可能な範囲で依存性に関する観察を行った。少なくともその範囲では我々の臨床経験に照らしても、buprenorphine の依存性が問題となるような事態の発現は考えられず、鎮痛効果は著明であり、長い作用時間を有し、長期間の投与においても重篤な副作用もみられないことから、非常に有用性の高い新しい鎮痛薬であるといえる。

文 献

- 1) Lewis, J. W. : Ring C-bridge derivatives of thebaine and oripavine. Reckitt & Colman Ltd., Pharmaceutical Division, "Advances in Biochemical Psychopharmacology Vol. 8." Raven Press, New York., pp. 123 (1965).
- 2) Cowan, A. : Evaluation in nonhuman primates : Evaluation of the physical dependence capacities of oripavine-thebaine partial agonist in patas Monkeys. Reckitt & Colman Ltd., Pharmaceutical Division, "Advances in Biochemical Psychopharmacology Vol. 8." Raven Press, New York., pp. 427 (1974).
- 3) Cowan, A. : The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. Br. J. Pharmac., 60 : 537-545 (1977).
- 4) Dewey, W. L., Harris, L. S., Ritter, K. S. : Blockade of the development of morphine dependence and substitution studies in rats. Pharmacologist, 17 : 236-333 (1975).
- 5) Martin, W. R., Eades, C. G., Thompson, J. A. et al. : The effect of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J. Pharmacol. Exp. Ther., 197 : 517-532 (1976).
- 6) Swain, H. H., Seevers, M. H. : Evaluation of new compounds for morphine-like physical dependence in the rhesus monkey. "Reported to the Committee on Problems of Drug Dependence." The University of Michigan. Ann Arbor, Department of Pharmacology, Washington, D. C., 1168-1170 (1975).
- 7) Jasinski, D. R., Pevnick, J. S., Griffith, J. D. : Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. Arch. Gen. Psychiatry, 35 : 501-516 (1978).
- 8) 柳田知司, 加藤 信, 若狭芳男ほか : アカゲザルにおける Buprenorphine の薬物依存試験. 実中研. 前臨床研究報, 7 : 337-346 (1981).
- 9) 金村 元, 栗原雅直, 逸見武夫ほか : 新抗うつ剤 Nomifensine の臨床薬理試験. Clin. Eval., 7 : 565-585 (1979).
- 10) 岩村健一郎, 杉本栄一, 安部井徹ほか : 新経口止瀉剤塩酸 Loperamide の依存性に関する検討についての一つの試み. Clin. Eval., 7 : 587-601 (1979).
- 11) Hovell, B. C. : Comparison of buprenorphine, pethidine and pentazocine for the relief of pain after operation. Br. J. Anaesth., 49 : 913-916 (1977).
- 12) Kay, B. : A double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation. Br. J. Anaesth., 50 : 605-609 (1978).

- 1) Lewis, J. W. : Ring C-bridge derivatives of thebaine and oripavine. Reckitt & Colman Ltd., Pharmaceutical Division, "Advances in Bio-

- 13) Robbie, D. S. : A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br. J. Clin. Pharmac.*, 7 : 315-317 (1979).
- 14) Hayes, M. J., Frasen, A. R., Hampton, J. R. : Randomised trial comparing buprenorphine and diamorphine for chest pain in suspected myocardial infarction. *Br. Med. J.*, 2 : 300-302 (1979).
- 15) 阿部令彦, 吉野肇一, 渡部洋三ほか : 二重盲検試験による術後の疼痛に対する buprenorphine の臨床成績. *医学のあゆみ*, 121(5) : 300-310 (1982).
- 16) 田口鐵男, 太田 潤, 青木行俊ほか : 長時間作用性鎮痛薬ブプレノルフィンの癌性疼痛に対する効果—ペンタゾシンとの非盲検交差比較試験—. *癌と化学療法*, 9 : 250-257 (1982).
- 17) 田口鐵男, 太田 潤, 青木行俊ほか : ブプレノルフィンの癌性疼痛に対する鎮痛効果. —ペンタゾシンを対照とする二重盲検交叉比較試験—. *医学のあゆみ*, 12 : 1160-1169 (1982).
- 18) 田口鐵男, 太田 潤, 青木行俊ほか : Buprenorphine 長期投与時の効果と安全性及び耐性の検討. *基礎と臨床*, 15 : 325-335 (1981).
- 19) 山村秀夫, 釘宮豊鉄, 花岡一雄 : 麻薬拮抗性鎮痛薬, 塩酸ブプレノルフィンのバランス麻酔への応用. *臨床麻酔*, 6 : 383-392 (1982).
- 20) *SCRIP* Nos 486 & 487 May 10th 1980.
- 21) 厚生省薬務局麻薬課長 : 薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領について. 薬麻第 113 号, 昭和 50 年 3 月 14 日発行.