

## 【ポスターセッション】

### セッション3: オピオイド、非オピオイド鎮痛薬の臨床応用

- P16 **開腹術後の持続硬膜外鎮痛の効果 - 手術臓器および薬物による差 -**  
**林田真和、小松郷子、佐藤義明、佐藤泰雄、有田英子、花岡一雄**  
東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター  
Analgesic effects of postoperative continuous epidural analgesia after major abdominal surgery  
-Impacts of the surgery type and opioid choice-, Masakazu Hayashida, et al  
Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital 100-104
- P17 **術後痛に対する硬膜外オキシコドンとNSAIDの併用**  
**柳舘富美、土肥修司**  
岐阜大学麻酔・蘇生学  
Postoperative analgesia with epidural oxycodone and NSAID,  
Fumi Yanagidate, et al, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,  
Gifu University School of Medicine 105-107
- P18 **帝王切開術におけるクモ膜下モルヒネと持続硬膜外フェンタニルの術後鎮痛効果の比較**  
**鈴木正寛、佐藤泰雄、広田桂子、林田真和、久米川博之、相川和之、沢木裕子、  
河手良一、花岡一雄**  
NTT 東日本関東病院麻酔科  
Intrathecal morphine and continuous epidural fentanyl for postoperative analgesia after  
cesarean section, Masahiro Suzuki, et al,  
Department of Anesthesiology, Kanto Medical Center NTT EC 108-111
- P19 **硬膜外オピオイドの術後の呼吸に及ぼす影響**  
**一石典子、林田真和、花岡一雄**  
聖母病院麻酔科  
Post-operative respiratory function after epidural opioid, Noriko Ichiishi, et al,  
Department of Anesthesiology, Seibo International Catholic Hospital 112-115
- P20 **外傷患者にモルヒネ皮下注入を施行し、疼痛管理を行った5例の検討**  
**小松孝美、坂本哲也、西田昌道、鈴木聡、花岡一雄**  
東京大学医学部附属病院救急部、  
Pain management with subcutaneous morphine infusion in traumatic patients  
Takami Komatsu, et al, Department of Emergency Medicine,  
The University of Tokyo Hospital 116-118
- P21 **開腹術後鎮痛に対するPCA付き静脈内持続フェンタニルの有効性**  
**碓井久子、一石典子、内田寛治、斎藤勇一郎、松下英佐子、林田真和、花岡一雄**  
公立昭和病院麻酔科  
Optimal infusion rate of fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after major  
abdominal surgery, Hisako Usui, et al.  
Department of Anesthesiology, Showa General Hospital, 119-125
- P22 **癌性疼痛患者に対する薬剤管理指導業務の標準化と効率化**  
**山上潤<sup>1</sup>、小原康<sup>1</sup>、美濃興三<sup>1</sup>、江口久恵<sup>1</sup>、斎藤真一郎<sup>2</sup>、遠藤一司<sup>1</sup>**  
<sup>1</sup> 国立札幌病院 薬剤科、<sup>2</sup> 国立療養所西新潟中央病院  
Practice in pharmaceutical care for cancer pain, Jun Yamakami, et al,  
Department of pharmacy, National Sapporo Hospital 126-130
- P23 **癌性疼痛患者に対する硬膜外モルヒネ使用量の検討**  
**木下勉<sup>1</sup>、菊地博達<sup>2</sup>、牧裕一<sup>2</sup>、市原靖子<sup>2</sup>、前原康宏<sup>2</sup>、佐々木順司<sup>2</sup>、  
亀井俊哉<sup>1</sup>**

- <sup>1</sup> 特定医療法人愛仁会太田総合病院、<sup>2</sup> 東邦大学医学部麻酔科学第一講座  
Cancer Pain management with Epidural Morphine, Tsutomu Kinoshita, et al  
Department of Anesthesia, Ohta General Hospital 131-134
- P24 帯状疱疹後神経痛に対する塩酸クロニジン軟膏の有用性(第2報)  
目野亜希<sup>1</sup>、山本博俊<sup>1</sup>、林田真和<sup>1</sup>、山村喜一<sup>2</sup>、有田英子<sup>1</sup>、花岡一雄<sup>1</sup>  
東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター<sup>1</sup>、東京大学医学部附属病院薬剤部<sup>2</sup>  
Efficacy of clonidine hydrochloride ointment for treatment of post-herpetic neuralgia  
(The second report), Aki Meno et al, Department of Anesthesiology and Pain  
Relief Center, The University of Tokyo Hospital 135-137
- P25 リン酸コデイン内服が著効を示した難治性疼痛の一例  
松本真希、並木昭義、本間真理、川股智之、伊藤徹雄、山本浩貴、林路子  
札幌医科大学医学部麻酔科  
Effectiveness of Codeine in Chronic Pain – A Case Report-, Maki Matsumoto, et al,  
Department of Anesthesiology, School of Medicine, Sapporo Medical University 138-139
- P26 静脈麻酔下における過換気によるフェンタニルの鎮痛延長効果  
井手康雄<sup>1</sup>、長田理<sup>2</sup>、藤原治子<sup>1</sup>、碓井久子<sup>1</sup>、山田芳嗣<sup>3</sup>、花岡一雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京大学医学部麻酔学教室、<sup>2</sup>東京女子医科大学麻酔学教室、  
<sup>3</sup>横浜市立大学医学部麻酔科学教室  
Hyperventilation increases the effective time of fentanyl under intravenous anesthesia  
Yasuo Ide, et al, The University of Tokyo, Faculty of Medicine,  
Department of Anesthesiology 140-144
- P27 Heterologous  $\mu$ -opioid receptor modification by repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid  
receptor: Up-regulation of G-protein activation and antinociception  
Junaidi Khotib, Minoru Narita, Masami Suzuki, Satoru Ozaki, Yoshinori Yajima  
and Tsutomu Suzuki  
Department of Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Science,  
Hoshi University 145-147

# 開腹術後の持続硬膜外鎮痛の効果

## —手術臓器および薬物による差—

林田真和, 小松郷子, 佐藤義明, 佐藤泰雄, 有田英子, 花岡一雄  
東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

### **Analgesic effects of postoperative continuous epidural analgesia after major abdominal surgery-Impacts of the surgery type and opioid choice-**

**Masakazu Hayashida, Kyoko Komatsu, Yoshiaki Sato, Yasuo Sato, Hideko Arita, Kazuo Hanaoka**  
**Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital**

Summary: At our department postoperative continuous epidural analgesia (CEA) with opioid-local anesthetic combinations is now routinely used after major abdominal surgery using various opioids including morphine, fentanyl and buprenorphine. In this study, we compared analgesic effects of CEA with a local anesthetic alone and various local anesthetic-opioid combinations. We also compared postoperative analgesic requirements in different types of abdominal surgery. We retrospectively studied 574 patients who underwent 3 different types of abdominal surgery: gastrectomy for gastric cancer (n=244), colectomy for colon cancer (n=136) and hepatectomy for liver cancer (n=194) in the past 2-year period (1994 and 1995), when postoperative CEA was not necessarily a routine practice. Patients undergoing each surgery were divided into 5 groups according to regimens of CEA: Groups C, L, B, F and M. Patients in Group C did not receive postoperative CEA. Patients in Group L received CEA with 0.25% bupivacaine at a rate of 2ml/hr while patients in Groups B, F and M received one-day infusions of 0.25% bupivacaine combined with buprenorphine (0.3mg/day following an epidural bolus 0.1mg), fentanyl (0.3mg/day) and morphine (3mg/day following an epidural bolus 2mg), respectively. Intensity of postoperative pain was estimated with analgesic requirements during the first 24 hours after surgery. After gastrectomy, the analgesic requirement was lower in Groups L, B, F and M than in Group C. After colectomy and hepatectomy, the analgesic requirement was lower in Groups B, F and M than in Group C. After all types of surgery, the analgesic requirement in Group M was the lowest of all the Groups. When analgesic requirements were compared among Groups C after different surgery, the analgesic requirement was higher after gastrectomy than after colectomy, and higher after colectomy than after hepatectomy. We thus conclude that postoperative pain is more intense after gastrectomy than after colectomy, and more intense after colectomy than after hepatectomy. We also conclude that pain relief is achieved much more effectively with local anesthetic-opioid combinations, especially including morphine, than with a local anesthetic alone.

## 緒言

われわれの施設では、外科の主要な開腹手術において 1990 年代前半からバルニンフューザを利用した術後持続硬膜外鎮痛(CEA)が施行されるようになったが、その簡便性と有効性から爆発的に普及し 1990 年後半には硬膜外麻酔を使用して外科開腹手術を受けるほぼ全症例で術後 CEA が施行されるようになった。ベースとして局所麻酔薬の 0.25%ブピバカインを時間 2ml の速度で 24 時間持続硬膜外注入しており、それに適宜オピオイドを加えて投与している。オピオイドとしては、ブプレノルフィン、フェンタニル、およびモルヒネの 3 種類が選択されてきた。術後 CEA がどの程度有効なのか、オピオイドの選択によって鎮痛効果の差が見られるのか、術式によって術後痛の程度に差が見られるのかを明らかにするために、過去の外科開腹術施行例を後ろ向きに調査した。術後 CEA の効果は、CEA 非施行例を対照として比較する必要があることから、術後 CEA が必ずしもルーチンに行われていなかった過去の 2 ヶ年(1994 および 1995 年)に開腹手術を受けた症例において検討を行った。

## 対象と方法

今回は、開腹手術として、過去の 2 年の期間(1994 および 1995 年)に当院の第一および第二外科において胃がんに対する胃切除術(胃部分切除術または胃全摘除術、結腸がんに対する結腸切除術(直腸切除術は含まず)、肝がんに対する肝切除術を受けたそれぞれ 244 症例(年齢  $60.6 \pm 11.3$  歳)、136 症例(年齢  $62.4 \pm 11.4$  歳)、および 194 症例(年齢  $59.9 \pm 11.3$  歳)の合計 574 症例を対象として、主に入院病歴の麻酔記録、回復室での経過表と看護記録を後ろ向きに調査した。調査項目は、年齢、性別、術式、バルニンフューザを使用した術後 CEA の有無および種類、術後 24

時間の補助鎮痛薬(非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs、オピオイド、および局所麻酔薬などすべてを含む)の必用回数である。NSAIDs については使用目的が不明瞭な症例も見られたため発熱に対して NSAIDs を使用した場合も含めて 1 回として数えた。

各手術後において CEA を受けなかった症例を C 群、局所麻酔薬(LA)のみの CEA を受けた症例を L 群、局所麻酔薬に加えてブプレノルフィン、フェンタニルおよびモルヒネによる CEA を受けた症例をそれぞれ B 群、F 群、および M 群として群別した。

データは Mean  $\pm$  SD で表示し、統計解析は ANOVA および Fischer の PLSD による post-hoc テストによって行い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

## 結果

各群における CEA の代表的処方例を Table 1 に示した。大部分の症例はこれらの処方に従って投薬を受けており、CEA 施行有無に関わらず鎮痛不足例においては、ジクロフェナック坐薬、ペントゾシン筋注または点滴静注、ブプレノルフィン筋注、点滴静注、または硬膜外投与、局所麻酔薬の硬膜外投与などの処置が、概ね回数に上限を設けずに施行されていた。

各術式後の各群における術後 24 時間の追加鎮痛薬の必用回数を Table 2 に示した。各群内において、特に各手術後の C 群において術後 24 時間の鎮痛薬の必用回数は個人差が大きく、例えば結腸切除術後の C 群では全く鎮痛薬の必要なかった症例から 8 回も鎮痛薬を要した症例まで見られたように、鎮痛薬必要回数におおきなばらつきが見られた。局所麻酔薬とオピオイド混合液による CEA を受けた症例においてですら、例えば胃切除術後の B 群において、全く鎮痛薬の必要なかった症例から 7 回も鎮痛薬を要した症例まで見られたように、鎮痛薬必要回数にはおおきな

ばらつきが見られた。

各手術後のC群間での比較では、鎮痛薬必用回数は胃切除術後が結腸切除術後より有意に多く、また、結腸切除術後は、肝切除術後より有意に多かった。各手術後のL群間の比較では、鎮痛薬必用回数は胃切除術後が肝切除術後より有意に多かった。胃切除術後においてL, B, F, M群の鎮痛薬必用回数は、

C群より有意に少なく、結腸切除術および肝切除術後において、B, F, M群の鎮痛薬必用回数は、C群より有意に少なかった。各手術後において鎮痛薬必要回数の平均値はM群で最低値を示したが、統計学的には胃切除術後のみにおいて、M群の鎮痛薬必用回数は、BおよびF群より有意に少なかった。

Groups	Local anesthetic	Opioid	Initial bolus dose	Continuous dose
L	0.25%bupivacaine 48ml/day	-	-	-
B	0.25%bupivacaine 48ml/day	Buprenorphine	0.1mg *	0.3mg/day
F	0.25%bupivacaine 42ml/day	Fentanyl	-	0.3mg/day
M	0.25%bupivacaine 48ml/day	Morphine	2mg **	3mg/day

**Table 1. Typical prescriptions for postoperative continuous epidural analgesia**

\* Buprenorphine was epidurally injected en-bolus after the end of surgery

\*\* Morphine was epidurally injected en-bolus at the start of or during surgery

Groups	Gastrectomy	Colectomy	Hepatectomy
C	4.0 ± 1.3 (1-7) # (n=42)	3.1 ± 1.8 (0-8) #G (n=39)	2.2 ± 1.3 (0-5) #GC (n=45)
L	3.2 ± 1.5 (0-7) * # (n=38)	2.8 ± 1.6 (0-6) # (n=28)	2.2 ± 1.4 (0-5) #G (n=30)
B	1.9 ± 1.8 (0-7) * # (n=41)	1.3 ± 1.2 (0-4) * (n=22)	1.2 ± 1.0 (0-3) * (n=19)
F	1.5 ± 1.5 (0-6) * # (n=47)	1.5 ± 1.1 (0-4) * (n=13)	1.3 ± 1.0 (0-3) * (n=11)
M	1.0 ± 1.4 (0-6) * (n=76)	0.8 ± 0.9 (0-3) * (n=34)	0.8 ± 1.1 (0-4) * (n=89)

**Table 2. Postoperative analgesic requirements after each surgery**

Analgesic requirements in time during the first 24hours after surgery were presented in Mean ± SD (Range). The number of patients in each group after each surgery was depicted in parentheses.

\* p<0.05 vs. Group C, # p<0.05 vs. Group M, G p<0.05 vs. Gastrectomy, and C p<0.05 vs. Hepatectomy

## 考察

今回は、後ろ向き研究であり、術後痛の強さおよびCEAの鎮痛効果は、術後24時間の追加鎮痛薬必用回数から判断した。今回の研究から判明したことは、以下のようにまとめられる。

(1) 同じ手術を受けた場合でも術後痛の強さ

には大きな個人差が認められる。

(2) 同じ処方による硬膜外持続鎮痛を受けた場合でも術後痛の強さには大きな個人差が認められる。すなわち鎮痛薬の効果にも大きな個人差が見られる。

(3) 硬膜外持続鎮痛を受けない場合、術後痛の強さは、胃切除術後が最も強く、肝切除術後が最も弱く、結腸切除術後はその

中間である。このように、術後痛の強さは、手術臓器によって明白に異なる。

- (4) 2ml/hr の速度で投与された 0.25% のブピバカインの鎮痛効果は単独では非常に弱く、ブプレノルフィン、フェンタニル、モルヒネなどのオピオイドを添加して初めて明白な鎮痛効果が発揮される。
- (5) 今回の処方の中では、モルヒネの鎮痛効果が最も高い。

以上のような知見が明らかとなった。

フェンタニルとモルヒネは $\mu$ -agonist、ブプレノルフィン<sup>4)</sup>は partial  $\mu$ -agonist であり、本邦においてはいずれも硬膜外投与によく用いられるオピオイドである。モルヒネは水溶性で、硬膜およびくも膜を通過しにくい<sup>5)</sup>ため、硬膜外投与後の鎮痛効果発現は 1~3 時間後と遅い。しかし、硬膜外腔の脂肪組織や脂肪に富む脊髄白質への取り込みが少ない分、高濃度が脳脊髄液(CSF)および脊髄灰白質に移行するので、全身投与の 1/5 量の投与で強力な鎮痛効果が得られる。投与量の少ない分血中濃度の上昇が少なく、投与早期の傾眠や鎮静、呼吸抑制といった脊髄上中枢作用に基づく副作用の発現は少ない。CSF からのクリアランスは遅く一回投与で 8 時間から 24 時間に及ぶ長時間の鎮痛効果を得ることができる。ただし、投与量が多い場合には、CSF 中の高濃度モルヒネが頭側に移動し延髄に到達するのにともなう遅発性呼吸抑制が生じる可能性が指摘されている<sup>1)2)3)</sup>。

脂溶性のフェンタニルとブプレノルフィン<sup>4)</sup>は硬膜やくも膜の通過が容易で、脳脊髄液から脊髄への浸透も早い<sup>6)</sup>ため、最大鎮痛効果発現は 10 分程度と迅速である。しかし、脂肪や脊髄白質への移行が大きい分、脊髄灰白質への移行が限られる。このため両薬物とも、全身投与時とほぼ同量を硬膜外投与する必要がある。したがって血中濃度は全身投与時と同等に上昇するので、投与早期の傾眠や鎮静、呼吸抑制といった脊髄上中枢作用に基づく副作用の発現はモルヒネより多い。ブプレノルフィン<sup>4)</sup>は $\mu$ -receptor との親和性がごく高いので長時間鎮痛効果を発

揮するが、フェンタニルは CSF からのクリアランスが早いため、鎮痛効果の持続時間は短く、長時間の鎮痛効果を得るためには持続投与を要する。脂溶性のオピオイドは CSF 中を上行しにくい<sup>5)</sup>ので、遅発性呼吸抑制を生じにくい利点がある<sup>1)2)3)</sup>。

今回の研究では硬膜外モルヒネは鎮痛効果発現が遅く、鎮静作用に基づく覚醒遅延は生じにくい点を考慮して、手術開始時あるいは術中に投与を開始した。一方、硬膜外フェンタニルおよびブプレノルフィン<sup>4)</sup>は鎮痛効果発現が迅速だが鎮静作用に基づく覚醒遅延は生じやすい点を考慮して、術後覚醒を確認してから投与した。また、フェンタニルは効果発現が迅速なため、bolus 投与は併用せず持続投与で開始した。

今回の処方においては、硬膜外モルヒネのほうが、硬膜外フェンタニルや硬膜外ブプレノルフィンより鎮痛効果が高い傾向が見られた。われわれの投与量は、安全性を考慮して他で推奨されている量<sup>4)</sup>よりやや控えめの投与量を採用していたこともこの結果に寄与していただろう。硬膜外フェンタニルにせよ硬膜外ブプレノルフィンにせよ投与量を増やせば、更に高い鎮痛効果が得られると思われるが<sup>5)6)</sup>。投与量増加によって、副作用発現症例も増すことを念頭に置く必要はある。

従来、上腹部手術後のほうが下腹部手術後よりも傷みが強いというイメージが抱かれてきた。しかし、患者の自覚的な痛みの強さは、実際は上腹部術後も下腹部術後も変わらないという報告がある<sup>7)</sup>。今回はさらに、術後痛の強さが上腹部の胃、下腹部の結腸、上腹部の肝臓の順に強かったことから、上腹部・下腹部の別よりも、むしろ手術対象となる臓器の種類によって術後痛の強さが大きく影響されることが強く示唆された。胃や結腸といった管腔臓器の手術後の方が、肝臓のような実質臓器の手術後よりも、消化管運動異常に伴う内臓痛を生じやすいのかもしれない。今後、対象臓器の範囲を拡げて更なる検討を行う予定である。

## 結語

外科開腹手術を受けた症例において術後持続硬膜外鎮痛の鎮痛効果を検討した。同じ手術を受けた場合でも術後痛の強さには大きな個人差が認められ、鎮痛薬の効果にも大きな個人差が見られた。術後痛の強さは、手術対象臓器によって大きく異なった。2ml/hrの速度で投与された0.25%のブピバカイン単独の鎮痛効果は弱かったが、これにオピオイドを添加した場合、モルヒネでもフェンタニルでもブプレノルフィンでも明白な鎮痛効果が発揮された。

## 引用文献

- 1) 林田真和, 花岡一雄: 硬膜外モルヒネ . ペインクリニック 18(1):40-46,1997
- 2) 林田真和, 佐藤泰雄, 花岡一雄: くも膜下薬液注入による鎮痛: オピオイド, ペインクリニック 20(6):836-843,1999
- 3) 林田真和, 矢島直, 花岡一雄: 術後痛 硬膜外オピオイドを中心に . ペインクリニック 20: S61-S67,1999
- 4) 松永万鶴子, 赤司和彦, 檀健二郎: 術後疼痛管理 . 図説最新麻酔科学シリーズ2 , 周術期管理 , 釘宮豊城, 高橋成輔, 土肥修司他編 ,メジカルビュー社 ,東京 ,1996 , 163-171
- 5) 平林由広, 光畑裕正, 清水禮壽, 他: ブプレノルフィンの硬膜外持続注入における術後鎮痛 - 第1報: 下腹部開腹術における検討 - . 麻酔 42: 1618-1622, 1993
- 6) 平林由広, 光畑裕正, 清水禮壽, 他: ブプレノルフィンの硬膜外持続注入における術後鎮痛 - 第2報: 上腹部開腹術における検討 - . 麻酔 43: 988-992, 1994
- 7) 光畑裕正, 平林由広, 清水禮壽, 他: 光畑裕正, 平林由広, 斉藤和彦, 清水禮壽 . 手術部位により術後疼痛の程度が異なるか? 麻酔 42 : 1592-1598 , 1993

# 術後痛に対する硬膜外オキシコドンと NSAID の併用

柳館富美、土肥修司  
岐阜大学麻酔・蘇生学教室

## Postoperative analgesia with epidural oxycodone and NSAID

Fumi Yanagidate, Shuji Dohi

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Gifu University School of Medicine

Summary: Oxycodone analgesic action is a rapid onset in contrast to morphine and mediated by kappa-opioid receptors of the spinal cord. We compared analgesic and side effects of epidural oxycodone with those of morphine on the similar dose basis. We studied prospectively, 100 women in the double-blind, randomized manner; epidural morphine-6; 6 mg/day, n=25, epidural oxycodone-6; 6 mg/day, n=25, epidural oxycodone-12; 12 mg/day, n=25, and epidural oxycodone with NSAID; oxycodone 6 mg/day, n=25. All patients had gynecological surgery under general (isoflurane and nitrous oxide) and epidural anesthesia. Visual analogue scale (VAS) pain scores at rest and cough, verbal descriptive scale (VDS) satisfaction scores, sedation scores, pruritus scores, and nausea / vomiting scores were recorded for 3 postoperative days. VAS pain scores at rest in patients received oxycodone-6 were higher than in patients of other three groups. The scores of nausea, vomiting, and pruritus in patients received morphine were higher than patients of other groups. Epidural oxycodone with NSAID was a rapid onset and suitable method for pain relief with less side effects for lower abdominal surgery, when compared with the same dose basis of epidural morphine.

オキシコドンとモルヒネは中等から激しい疼痛の治療に対して WHO が推奨する古くから臨床使用されているオピオイドである。硬膜外モルヒネの鎮痛法が臨床に導入され、約 20 年が経過したが、モルヒネによる悪心嘔吐、搔痒感などの副作用のため、患者の術後 QOL は必ずしも高くない。オキシコドンの徐放錠がガン患者の疼痛緩和のためにモルヒネに代わって欧米広く使用され始めたが、わが国ではその注射薬が 1920 年代に市販されているものの全く注目されてこなかった。

オキシコドンの脊髄鎮痛効果は速効性で、かつ内因性に  $\mu$ -opioid 受容体を刺激することによって報告されている(1)ので、硬膜外投与ではモルヒネ以上の効果が期待される。オキシコドンとモルヒネの硬膜外投与での検討ならびに、硬膜外オキシコドンに NSAID を併用して術後鎮痛と副作用について検討した。

## 方法

の硬膜外麻酔併用全身麻酔(下腹部手術)を受ける患者 100 人を対象とした。OR 入室

90分前にジアゼパム 10mg, ファモチジン 20mg を内服させる。麻酔の導入はフェンタニール 3  $\mu$ g/kg, チオペンタール 4-5mg/kg で行い、ベクロニウム 0.1-0.2mg/kg を投与し挿管した。麻酔の維持は、硬膜外麻酔併用(T12/L1 あるいはL1/L2)、笑気、酸素、イソフルレン(0.5-1.5%)で行い、適宜フェンタニール、ベクロニウムを投与した。患者を4つのグループ、モルヒネ群、とオキシコドン群3群(モルヒネと同量群、2倍量群、モルヒネと同量にNSAIDを併用した群)に分けた。モルヒネ群は、閉腹開始時に0.25%プピバカイン 10ml にモルヒネ 2mg をボラス投与し、術後の持続硬膜外は手術終了時にモルヒネ 18mg/3日とした。モルヒネと同量のオキシコドン群も閉腹開始時に0.25%プピバカイン 10ml に2mg ボラス、18mg/3日とし、オキシコドン倍量群は、4mg ボラス、36mg/3日、NSAID併用群は、2mg ボラス、18mg/3日に、手術終了時にフルルピプロフェン(ロピオン)50mg を静注、さらに50mgを約5時間かけて投与した。血圧、心拍数、呼吸数、鎮静度、side effects(悪心、嘔吐、搔痒感)、VAS pain scores、満足度を術後3日間確認した。

## 結果

4群で患者背景、手術時間、麻酔時間、術中フェンタニール使用量に差はなかった。安静時VAS pain scoresは、モルヒネと同量のオキシコドン群で他の3群に比べ有意に高く、鎮痛効果が弱かったが、咳をした時や、体動時のVAS pain scoresは、4群で差はなかった。また、術後の満足度は4群で差はなかった。副作用では、モルヒネ群で他の3群に比べ有意に高い結果となった。血圧、

心拍数、呼吸数に4群で有意差はなかった。

## 考察

オキシコドンの硬膜外投与は、モルヒネと同量投与では、鎮痛効果が弱く、倍量投与、あるいは、NSAIDを併用した場合は、モルヒネ群と同様の鎮痛効果が得られ、副作用の頻度は有意に低い結果であった。

鎮痛作用は投与経路によりモルヒネと逆転し、経口投与ではオキシコドンの方が生物学的利用率が高く、モルヒネの1.3-2倍の鎮痛効果をもつ。静脈内投与では慢性痛に対しモルヒネの0.7倍(2)、急性痛に対し1.3倍といわれている(3)。クモ膜下投与では、オキシコドンがモルヒネの14分の1、硬膜外投与では、10分の1の鎮痛効果と報告されている(4,5)。

オキシコドンのオピオイド受容体への親和性は、モルヒネの1/10 1/14程度と低い(6)ことが、モルヒネよりも鎮痛効果が得られなかった理由のひとつかもしれない。本研究では、オキシコドンの量を倍量にしても、副作用の頻度は増加しなかった。どの投与経路においても、オキシコドンは、モルヒネと比較して副作用は、同等あるいは頻度は低いといわれている。オキシコドンは、モルヒネと違い脳幹網様体での鎮痛作用がなく脊髄クモ膜下腔で鎮痛作用を持つと報告されているが(7)、脊髄上部での作用が少ないことが鎮痛効果が弱く副作用が少ない理由の一つかもしれない。

モルヒネと同量のオキシコドンにNSAIDsを併用することで、弱い鎮痛効果を補い、副作用の頻度は増加させなかった。NSAIDsの硬膜外投与は、

ラットにおいて鎮痛効果を発揮すると報告されている (8)。NSAIDs の鎮痛効果は、cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害の親和性によると報告されているが、本研究で用いた静注用 NSAIDs、フルルピプロフェン(ロピオン)は COX-2 阻害に親和性は低いが、硬膜外オキシコドンと併用することで、良好な鎮痛効果が得られ、副作用の頻度は、硬膜外モルヒネよりも少ない結果であった。

## 結論

硬膜外オキシコドンは NSAIDs を併用することで、硬膜外モルヒネ群と同等の鎮痛効果が得られ、副作用は少なく、良好な術後鎮痛法の一つである。

## 参考文献

1. Ross FB, Smith MT: The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa- opioid receptor mediated. *Pain* 73: 151-7, 1997
2. Kalso, E. et al.: *Clin Pharmacol Ther*, 47: 639-646, 1990.
3. Kalso, E. et al.: *Acta Anaesthesiol Scand*, 35: 642-646, 1991.
4. Poyhia R, Kalso EA: Antinociceptive effects and central nervous system depression caused by oxycodone and morphine in rats. *Pharmacol Toxicol* 70: 125-30, 1992
5. Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg PH: Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *J Clin Anesth* 9: 30-5, 1997
6. Kalso E, Vainio A, Mattila MJ, Rosenberg PH, Seppala T: Morphine and oxycodone in the management of cancer pain: plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol Toxicol* 67: 322-8, 1990
7. Ma HC, Dohi S, Wang YF, Ishizawa Y, Yanagidate F: The antinociceptive and sedative effects of carbachol and oxycodone administered into brainstem pontine reticular formation and spinal subarachnoid space in rats. *Anesth Analg* 92: 1307-15, 2001
8. Masue T, Dohi S, Asano T, Shimonaka H. Spinal antinociceptive effect of epidural nonsteroidal anti-inflammatory drugs on nitric oxide-induced hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 91: 198-206, 1999

# くも膜下モルヒネと持続硬膜外フェンタニルの 帝王切開術後鎮痛効果の比較

鈴木正寛, 佐藤泰雄, 広田桂子, 林田真和  
久米川博之, 相川和之, 沢木裕子, 河手良一, \*花岡一雄  
NTT 東日本関東病院麻酔科, \*東京大学医学部附属病院麻酔科

## Intrathecal Morphine and Continuous Epidural Fentanyl for Postoperative Analgesia after Cesarean Section

Masahiro Suzuki, Yasuo Sato, Keiko Hirota, Masakazu Hayashida  
Hiroyuki Kumegawa, Kazuyuki Aikawa, Yuko Sawaki, Ryoichi Kawate,  
\*Kazuo Hanaoka

Department of Anesthesiology, Kanto Medical Center NTT EC

\* Department of Anesthesiology, The University of Tokyo Hospital

Summary: We compared efficacy of postoperative analgesia produced by intrathecal morphine and continuous epidural fentanyl. We enrolled in the study 60 parturients who underwent cesarean section under spinal anesthesia. Patients were divided into 3 groups: Group C serving as control (n=20), Group M receiving intrathecal morphine (n=20), and Group F receiving continuous epidural fentanyl (n=20). For spinal anesthesia, isobaric 0.5% bupivacaine 2.5 ml combined with morphine 0.1mg was injected intrathecally via the L2/3 or L3/4 intervertebral space in group M, whereas bupivacaine alone was injected in groups C and F. Postoperatively, women in Group F received continuous epidural infusion of 0.25% bupivacaine 80 ml coupled with fentanyl 0.45-0.6mg at the rate of 2ml/hr using a balloon infuser incorporating a PCA circuit. All women were followed up with regard to requirement of additional analgesics and development of side effects until 48 hours after spinal anesthesia. There were no differences among groups in age, body height, body weight, gestational age, level of spinal blockade, and operation time. Time from spinal anesthesia to the first requirement of additional analgesics was significantly longer in Group F ( $41 \pm 14$  hours [Mean  $\pm$  SD]) than in Group M ( $24 \pm 17$  hours), and significantly longer in Group M than in Group C ( $5.8 \pm 4.8$  hours). Major side effects were not observed except for mild hypotension in one case from Group F. We thus conclude that continuous epidural fentanyl exerts longer-lasting analgesic effects than intrathecal morphine though both produce extremely long-lasting postoperative analgesia with minimal adverse effects in parturients undergoing cesarean section with spinal anesthesia.

### 緒言

帝王切開術の麻酔法としては、脊椎麻酔あるいは硬膜外麻酔併用脊椎麻酔を用いることが多い。

有効な術後鎮痛を図るためには、脊椎麻酔の際に局所麻酔薬に長時間作用性のオピオイドを添加する方法と、硬膜外麻酔併用脊椎麻酔において、術後に局所麻酔薬とオピオイドの混合液を

持続硬膜外投与する方法がよく行われる。手技の簡便さの点では前者が勝るものの、有効な鎮痛時間、副作用の出現頻度を考慮した両手技の比較には議論の余地が残されている。今回は、モルヒネのくも膜下投与と、フェンタニルの術後持続硬膜外投与の鎮痛効果持続時間を比較してみた。

## 対象と方法

当院において過去に脊椎麻酔下で帝王切開を受けた産婦の中から、以下の基準にそって計 60 症例を任意に選択した。(1) 合併症のない ASA I または II の満期産産婦で、(2) 25 ゲージの 10cm 針を用いての L2/3 または L3/4 腰椎椎間からの 0.5% 等比重ブピバカイン 2.5ml のくも膜下投与による脊椎麻酔を施行され、(3) 術後鎮痛目的で、くも膜下モルヒネの投与を受けた 20 症例(M 群)、持続硬膜外フェンタニルの投与を受けた 20 症例(F 群)、あるいはそれらのいずれの鎮痛処置も受けなかったコントロールの 20 症例(C 群)、以上の 60 症例である。M 群においては、0.5% 等比重ブピバカイン 2.5ml に塩酸モルヒネ 0.1mg を加えた混合液によって脊椎麻酔を施行した。F 群においては、術前に T12/L1 または L1/2 の椎間から留置した硬膜外カテーテルを使用して、術後 0.25% 等比重ブピバカイン 80ml とフェンタニル 450~600  $\mu$ g の混合液を、Patient-controlled analgesia (PCA) 回路付きの簡易インフューザーを用いて 2ml/時の速

度で持続的に硬膜外注入した。

脊椎麻酔のブロック域は pinprick test にて確認した。術後 48 時間後までを観察期間とし、術後最初の鎮痛薬を必要とするまでの時間および合併症の有無を後ろ向きに比較検討した。データは Mean  $\pm$  SD で示し、統計処理は Student の t 検定、logrank 検定を用い、 $P < 0.05$  をもって有意差ありとした。

## 結果

産婦の年齢、身長、体重、妊娠週数、手術時間、および術前のブロック域について群間に有意差はみられなかった(Table 1)。術後最初の鎮痛薬投与までの時間は C 群 5.8  $\pm$  4.8 時間に対し、M 群 24  $\pm$  17 時間、F 群 41  $\pm$  14 時間であり、M 群は C 群より有意に長く( $p < 0.001$ )、F 群は M 群より有意に長かった( $p < 0.001$ )。Kaplan-Meier 法による最初の鎮痛薬投与までの時間の生存率曲線を Fig. 1 に示す。また術後、フェンタニル群 1 症例での昇圧剤不要の軽度血圧低下の他には、頭痛、嘔吐、搔痒等の合併症は各群内に生じなかった。またすべての新生児は Apgar スコア 1 分で 8 点以上、5 分で 9 点以上であり、その後、傾眠、哺乳力減退や呼吸抑制がみられることも無かった。F 群ではほとんどの症例で手術翌日より歩行開始可能であったのに対し、C 群と M 群では歩行開始時期は術後 2 日目に降であった。

Table 1 Demographic data

Groups	Maternal Age(yrs)	Maternal Height(cm)	Maternal Weight(kg)	Gestational age(weeks)	Pre-operative block level	Operation time(min)
C (Control)	33.0 $\pm$ 4.6	156.2 $\pm$ 5.8	63.5 $\pm$ 10.3	38.5 $\pm$ 2.0	T6(T3-9)	60.2 $\pm$ 10.4
M (Intrathecal morphine)	30.4 $\pm$ 4.6	158.1 $\pm$ 6.3	61.7 $\pm$ 9.7	39.1 $\pm$ 1.5	T6(T3-10)	52.8 $\pm$ 16.4
F (Epidural fentanyl)	31.3 $\pm$ 4.9	158.9 $\pm$ 4.3	65.2 $\pm$ 8.4	38.5 $\pm$ 1.3	T5(T2-8)	64.2 $\pm$ 13.5

Values are mean  $\pm$  SD. Pre-operative block level is indicated as median (range).

No significant differences among groups.

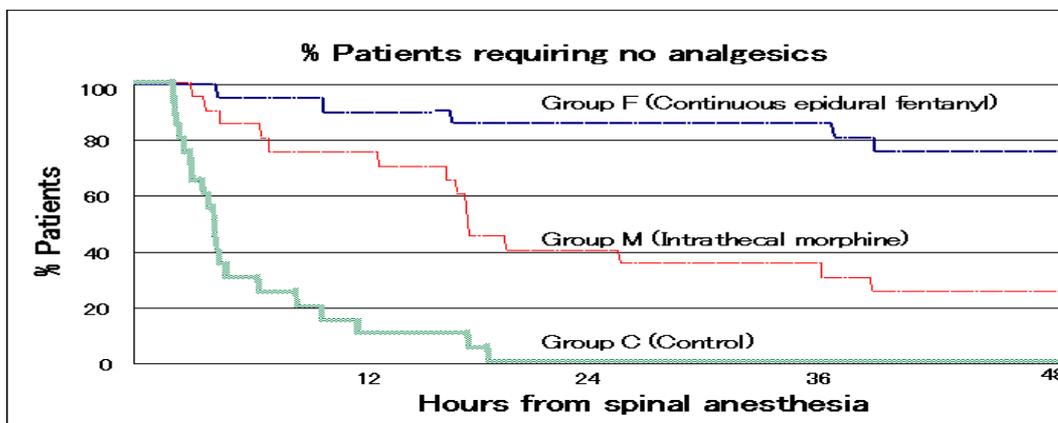


Fig. 1 % patients requiring no additional analgesics after cesarean section

By Kaplan-Meier method, the percentage of patients who did not require additional analgesics after cesarean section was significantly higher in Group F than in Group M, and significantly higher in Group M than in Group C. Time to the first requirement of an additional analgesic (48 hours at maximum) was significantly longer in Group F (41±14 hours) than in Group M (24±17hours) and significantly longer in Group M than in Group C (5.8±4.8 hours).

## 考察

今回の検討では、硬膜外フェンタニル群において鎮痛時間が最も長く、データは示さなかったもののペンタゾシン等の追加鎮痛薬の投与回数が最も少なかった。これは、フェンタニルによる持続硬膜外鎮痛が術後2日目まで継続されたことは言うまでもなく、患者がPCAを適宜利用できたことの利点も多かったと思われる<sup>1)</sup>。実際、フェンタニル群において、手術当日9~14回、翌日に0~6回のPCAが利用されていた。

今回、塩酸モルヒネはくも膜下鎮痛に用いた。モルヒネは水溶性で、硬膜とくも膜を通過しにくいいため、硬膜外投与やくも膜下投与後の鎮痛効果発現は遅く、最大鎮痛効果発現は硬膜外投与で1~3時間後、くも膜下投与でも約1時間後である<sup>2)</sup>。その一方、脳脊髄液(CSF)中のクリアランスは遅く一回投与で長時間の鎮痛効果を達成することができる。ただし、投与量が多い場合には、CSF中の高濃度モルヒネが

頭側に移動するのにもなう遅発性呼吸抑制が生じる可能性が指摘されている。

今回、フェンタニルは持続硬膜外鎮痛に用いた。フェンタニルは脂溶性が高く、硬膜やくも膜の通過が容易で、硬膜外投与後のCSF濃度上昇、およびCSFから脊髄への浸透も早いいため、鎮痛効果発現は迅速である。最大鎮痛効果は硬膜外投与後でもわずか10分、くも膜下投与ではわずか5分後に認められる<sup>2)</sup>。しかし、脂肪や血中への移行が大きく、CSFからのクリアランスが早いいため、CSF中の頭側移動にもなう遅発性の呼吸抑制は生じにくい反面、鎮痛効果の持続時間は短い。実際、最近のReview Studyにおいて、くも膜下のフェンタニル投与は術後鎮痛として効果なしと結論づけられている<sup>3)</sup>。

以上のことを考慮すると、術後鎮痛の点から脊椎麻酔時に局所麻酔薬と併用するオピオイドはモルヒネの方がフェンタニルより持続時間の点ではるかに優れていると考えられる。一方、硬膜外投与で用いる場合もフェンタニルの持続時間はモルヒネよりはる

かに短い<sup>2)</sup>。しかしながら、持続投与を行えばその欠点を補うことができる。遅発性呼吸抑制発生の可能性の面からは、硬膜外フェンタニルの方がモルヒネより有利である。

今回、硬膜外フェンタニル群では硬膜外カテーテル挿入後、症例によっては **test dose** を投与されていなかった。結果的に、術後広範なブロックの残存を呈した症例はなく、硬膜外カテーテルのくも膜下迷入を生じた症例はないと考えられたが、脊椎麻酔と硬膜外麻酔の組み合わせを使用する際は、偶発症を防ぐ意味で **test dose** は必須である<sup>4)</sup>。

フェンタニルを持続硬膜外投与することによる母乳を介した新生児への影響については **Spigset** が **50~400  $\mu$ g** 静注後の母乳中の濃度を調べており、ほとんどの症例で検出限界以下であり、新生児の神経行動学的検査がすべて正常であったことが報告されている<sup>5)</sup>。

脊椎麻酔に塩酸モルヒネを使用する場合、副作用と鎮痛効果を考慮し **0.1mg** が推奨されているが<sup>6)7)</sup>、**Abboud** らは約 **40%**の患者が搔痒感を訴えたと報告している<sup>7)</sup>。今回モルヒネ群ではそのような患者がみられなかったのは術後疼痛管理のため、**ペンタゾシン**、**ヒドロキシジン**を用いた症例が多く、搔痒感がマスクされた可能性がある。塩酸モルヒネの量を増加させた場合、くも膜下モルヒネ群と持続硬膜外フェンタニル群で術後鎮痛の有意差が消失する可能性も考えられるが、前述の **Review** にも述べられているように、**0.1mg** 以上のモルヒネでは鎮痛効果の増大は見込めず、副作用を増大させるだけとされており、本研究で使用した **0.1mg** は適量であったと考えられる。

硬膜外麻酔併用脊椎麻酔法においては、脊椎麻酔施行時の効果範囲が狭い場合に、硬膜外麻酔によってブロック域の拡大や術中の疼痛コントロールの補助が行なえるという有用性がある。また、早期離床は、凝固系の亢進した妊婦での静脈血栓形成に由来する肺梗塞予防に重要である<sup>8)</sup> ことも考慮すると、術後鎮痛効果の高く早期離床を促進する可能性のある脊椎麻酔と持続硬膜外フェンタニルの併用法は優れた方法であると考えられた。

## 結語

帝王切開術においてくも膜下モルヒネと持続硬膜外フェンタニルによる術後鎮痛法の比較を行った。鎮痛効果持続時間は、後者で有意に長かった。持続硬膜外フェンタニルはくも膜下モルヒネに比べ、より有用な鎮痛法であると考えられた。

## 参考文献

- 1) 青木正: 持続注入バルーン(DIB)を用いた硬膜外麻酔. 分娩と麻酔, 76:52-56, 1996
- 2) 林田真和, 佐藤泰雄, 花岡一雄: オピオイド. ペインクリニック 20:836-843, 1999
- 3) Dahl JB, Jeppesen JS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S: Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. A qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesthesiology 91:1919-27, 1999
- 4) Mercier FJ, Bouaziz H, Benhamou D: Transition from intrathecal analgesia to epidural anesthesia for emergency cesarean section using a combined spinal epidural technique. Anesth Analg 83: 435, 1996
- 5) Spigset O: Anaesthetic agents and excretion in breast milk. Acta Anaesthesiol Scand 38: 94-103, 1994
- 6) Palmer CM, Emerson S, Volgropoulos D, Alves D: Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. Anesthesiology 90: 437-44, 1999
- 7) Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J: Mini-Dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. Anesth Analg 67: 137-43, 1988
- 8) 上山博史: 産科麻酔の基礎と最近の知見. 臨床麻酔: 24(増); 411-420, 2000

# 硬膜外オピオイドの術後の呼吸に及ぼす影響

<sup>1</sup>一石典子、<sup>2</sup>林田真和、<sup>2</sup>花岡一雄

<sup>1</sup>聖母病院麻酔科、<sup>2</sup>東京大学医学部付属病院麻酔科・痛みセンター

## Post-operative respiratory function after epidural opioid

<sup>1</sup>Noriko Ichiishi, <sup>2</sup>Masakazu Hayashida, <sup>2</sup>Kazuo Hanaoka

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Seibo International Catholic Hospital,

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Summary: Patients undergoing upper abdominal surgery are at increased risk of postoperative pulmonary complication due to impaired diaphragmatic function. We evaluated whether epidurally administered lipophilic opioids allowed for improvement of postoperative respiratory function. Thirty-eight adult patients undergoing upper abdominal surgery were randomly allocated to receive postoperative epidural injection of fentanyl 0.1mg, butorphanol 1mg, butorphanol 2mg or pentazocine 15mg for pain relief. Before and after epidural injections, pulmonary function was assessed with respiratory inductive plethysmography. With epidural fentanyl, the minute ventilation volume (VMIN) was maintained and diaphragmatic fraction of VMIN (VMINABD) was increased whereas with epidural butorphanol and pentazocine, VMIN was decreased and VMINABD was unchanged though pain scores were decreased similarly with 3 drugs. Therefore, epidural fentanyl seemed superior to epidural butorphanol or pentazocine in improving pulmonary or diaphragmatic function after upper abdominal surgery.

## 緒言

上腹部手術後は下腹部や四肢の手術後に比べ呼吸器合併症が高頻度に起こり、術後管理上大きな問題となっている<sup>1)2)3)</sup>。術後痛が上腹部手術後の合併症発生に大きく関与することから、様々な術後鎮痛法が、術後合併症の発生率を改善しないか検討されてきた。その中で唯一硬膜外鎮痛が、特にハイリスク症例における術後合併症を減少させ得ることが明らかになってきた<sup>4)5)</sup>。本邦では局所麻酔薬とオピオイドの併用による術後持続硬膜外鎮痛が広く行われている。

硬膜外腔に投与されたオピオイドは創部痛の抑制を通して術後の呼吸機能、横隔膜機能を改善する可能性がある一方、オピオイド特有の呼吸抑制作用によりこれらを悪化させる可能性もある<sup>5)</sup>。硬膜外オピオイドの呼吸に及ぼす影響は、モルヒネにおいてよく研究されているが、フェンタニルなどの脂溶性オピオイドの呼吸に与える影響を詳細に検討した報告は少ない。また、 $\kappa$ -アゴニストは $\mu$ -アゴニストに比べ呼吸抑制の副作用を喧伝されることが少ないが、ペンタゾシンやブトルファノールなどの $\kappa$ -アゴニストの硬膜外投与後の呼吸機能の変化について詳細に検討した報告はほとんど見られない。

今回、術後呼吸機能低下、中でも横隔膜機能低下が著明に生ずるとされる上腹部開腹術症例において、硬膜外に投与された種々の脂溶性オピオイドが、術後呼吸機能、中でも横隔膜機能にどのような影響を及ぼすかを、換気量を胸郭による換気量と横隔膜による換気量に分離して無侵襲に定量可能なRespiratory Inductive Plethysmography (RIP法)<sup>6)7)</sup>を用いて詳細に検討した。

## 対象及び方法

20歳から70歳までの合併症のない、胆嚢摘出術または胃切除術の腹部手術を受けた患者を対象とした。硬膜外オピオイド投与の薬物の種類により以下の4群に分けた。

F群：生食5mlとフェンタニル0.1mgを硬膜外投与(n=10)

B1群：生食5mlとブトルファノール1mgを硬膜外投与(n=11)

B2群：生食5mlとブトルファノール2mgを硬膜外投与(n=7)

P群：生食5mlとペンタゾシン15mgを硬膜外投与(n=10)

手術室入室後、硬膜外カテーテルを挿入、チオペンタール、ベクロニウムにて麻酔を導入した。維持はGOS及び硬膜外カテーテルより

適宜 1%メピバカインを投与した。術中オピオイドは一切使用しなかった。手術終了後、RIPを装着し、痛みの出現の確認後、測定を開始した。硬膜外にオピオイドを投与し、次の鎮痛薬投与前まで持続的に測定した。なお、RIPの測定値は、Baselineを100%とした相対値で報告されるので、データは原則として%Baselineで示した。

## 結果

年齢、身長、体重、性別、術式、麻酔時間、手術時間に群間差はなかった。鎮痛効果持続時間はB2群及びP群においてF群及びB1群より有意に長かった。

RIPにおいて呼吸数%RRはオピオイド硬膜外腔投与後、F群、B2群、P群で有意に減少したが、B1群では変化せず、他群に比べるとむしろ増加した。一回換気量%VTはオピオイド硬膜外投与後F群とP群で有意に増加したが、B2群では変化せず、B1群ではむしろ有意に減少した。分時換気量%VMINはオピオイド硬膜外投与後F群では変化しなかったが、B1群、B2群及びP群では投与15分後に減少し、B1群では有意な減少が60分後まで続いた(Table 1)。換気による胸郭の仕事率(%RC)は、仰臥位での成人の正常値が30-50%であることを考慮すると、4群ともオピオイド投与前値は正常値以上または正常値上限であり、胸郭優位の呼吸であった。オピオイド投与後%RCはF群において75分から105分にかけて有意に減少(すなわち横隔膜の呼吸への寄与率100-%RCは有意に増加)したものの、他の群では有意な変化は見られなかった。胸郭分時換気量(%VMINRC)はB2群で投与後15分値で有意に減少したが、F群、B1群、P群では変化は見られなかった。横隔膜分時換気量(%VMINABD)はオピオイド投与後、F群において投与後90分値で有意に増加したが、B1群及びP群においてそれぞれ投与後45分及び120分後に有意に減少し、B2群では不変であった(Table 2)。

血液ガス検査結果では、PaCO<sub>2</sub>はF群、B1群とP群で変化はなく、B2群のみ硬膜外投与後軽度ながら有意に増加した。SpO<sub>2</sub>は経過中全例で99%以上を示した。

ペインスコアは4群とも投与後15分より低下し、全経過を通じて投与前値と比較して有意な低下が継続した。投与後150分値まで4群間のペインスコアに有意差はなかった。鎮

静スコアは4群とも投与後15分値より増加し、F群では投与15分後から120分まで有意に増加したのに対し、他の3群では全経過を通じて有意な増加が継続した。鎮静スコアはB2群が最も高い傾向が見られ、B1群B2群とも90分以後F群より有意に高かった。

Table 1. Changes in the minute ventilation volume as %baseline (%VMIN)

	F群	B1群	B2群	P群
投与前値	100.0	100.0	100.0	100.0
投与後(分)				
15	96.2±7.2#☆	84.6±15.6※	78.0±14.7※*	90.9±13.3※
30	105.4±25.1◆	79.7±14.0※*	85.9±24.2	92.9±15.1
45	117.0±49.5	87.1±17.2※	84.9±22.0	96.7±19.4
60	120.6±41.8	83.1±19.8※	90.5±26.4	102.2±23.6
75	114.6±34.7	87.8±18.0	92.6±35.4	98.0±20.7
90	123.9±28.6	90.0±22.4	96.3±31.5	98.5±22.5
105	114.4±33.8	94.1±21.2	95.0±30.3	91.9±14.6
120	117.1±37.7	90.5±21.6	90.0±24.9	93.7±16.1
135	110.1±25.4	93.3±21.3	97.0±33.9	91.4±13.1
150	116.6±26.3	96.0±15.9	97.7±42.3	89.1±13.5
165		98.3±18.0	93.1±28.8	88.1±14.6
180		92.9±24.0	85.3±18.4	82.4±14.6

硬膜外オピオイド投与前を100とした時の変化率を示す  
平均値±SD

※:投与前値と比較して群内有意差あり

\*:P群間でP<0.05

☆:B2群間でP<0.05

◆:B1群間でP<0.05

Table 2. Changes in the diaphragmatic fraction of the minute ventilation volume (%VMINABD)

	F群	B1群	B2群	P群
投与前値	44.5±9.9	49.2±11.3	52.8±7.7	44.6±14.6
投与後(分)				
15	47.2±13.2	42.3±14.1	48.3±16.7	37.7±16.2
30	54.9±31.0	39.4±12.8	53.9±19.5	36.1±16.8
45	66.9±46.3	39.9±12.9※	57.6±24.6	38.3±22.8
60	69.7±38.2	38.2±15.8	47.5±17.8	39.4±11.6
75	68.5±38.2	42.0±14.8	54.8±36.3	39.3±10.3
90	78.4±33.9※	46.4±15.2	56.3±29.8	40.0±11.6
105	62.6±21.3	49.5±15.6	55.8±33.4	37.5±9.3
120	64.1±32.3	44.7±10.3	51.3±26.3	33.8±11.3※
135	60.3±25.1	44.5±9.5	61.0±34.9	38.6±14.1
150	63.5±19.5	47.4±7.2	63.1±42.1	41.8±12.0
165		46.5±11.7	58.9±29.2	40.2±12.5
180		46.2±9.2	49.8±23.6	44.4±17.4

平均値±SD

※:投与前値と比較して群内有意差あり

無呼吸はB1群、B2群、P群では投与後早期から発生し始め、B1群では90分以後無呼吸が見られなくなったものの、B2群とP群では測定終了時(180分後)まで無呼吸が頻発した。特にB2群では7例中5例と高率に無呼吸が発生し、無呼吸発生回数が多く持続時間も長かった(このため7例で検討中止)。F群では投与後45分から120分まで無呼吸の発生が見

られたが、発生回数および無呼吸持続時間はB2群とP群に比べて、程度が軽かった。

## 考察

今回の結果を要約すると、硬膜外フェンタニルは鎮痛効果の持続がやや短いものの、分時換気量は維持され、横隔膜呼吸をむしろ増強した。また、鎮静と無呼吸の発生は軽かった。一方、硬膜外ペンタゾシンとブトルファノールでは、横隔膜機能は改善されずにむしろ呼吸抑制が生じ、鎮静と無呼吸が多く見られた。以上、硬膜外フェンタニルは上腹部開腹術後の横隔膜機能を改善させたが、他の薬物はその作用は認められず、むしろ呼吸抑制と無呼吸の発生が問題となった。

硬膜外投与された脂溶性オピオイドが、脊髄レベルで鎮痛作用を発揮するのか、それとも、上昇した血中濃度を通して脳のレベルで鎮痛作用を発揮するのかは今でも議論がある。硬膜外と静脈内に投与された脂溶性オピオイドの鎮痛作用、鎮静作用や血中濃度に差がないので主に脳のレベルで鎮痛作用を発揮しているのだろうとする報告と、硬膜外投与の方が静脈内投与より鎮痛効果が強く持続するので、脊髄レベルで効いているのだろうとする報告の両論がある<sup>8)-12)</sup>。

今回、ペンタゾシンおよびブトルファノール投与後には血中濃度が上昇すると思われる投与後早期に一致して、分時換気量減少、無呼吸、鎮静などの上位中枢での作用が発現していることで、投与早期から脳のレベルで薬物が作用していることが示唆された。これに対して、フェンタニルでは同様の投与直後の分時換気量低下や無呼吸は認められず、投与直後のフェンタニルの鎮痛作用は主に脊髄作用を通して発揮されている可能性が示唆された。

脳のレベルと脊髄レベルでの鎮痛効果を比較すると、モルヒネの硬膜外投与後の方が、オピオイドの全身投与後よりも呼吸機能の改善が大きいことから、呼吸機能改善のためには脊髄上鎮痛より脊髄鎮痛の方が有利と考えられる<sup>13)14)15)</sup>。硬膜外フェンタニル投与後の横隔膜呼吸による分時換気量増加は、強力な脊髄鎮痛効果を通して上腹部開腹術後の術後痛による横隔膜呼吸抑制(小さい一回換気量と頻回呼吸)が軽減され大きく深い呼吸が可能になり、結果的にモルヒネなどの $\mu$ -agonistで報告されている横隔膜呼吸増強作用<sup>16)</sup>が働いたと考えられる。

鎮痛効果の程度が同様だったにもかかわらず、ペンタゾシンとブトルファノールでは逆に呼吸機能、横隔膜機能が不変または低下したことは、 $\mu$ -agonistと $\kappa$ -agonistの呼吸に及ぼす影響が異なることを示唆している。硬膜外 $\kappa$ -agonistによる呼吸抑制と無呼吸は、薬物血中濃度が最も高まると思われる投与早期から発生しており、特に無呼吸は鎮静とともに研究終了まで出現が続いているので、ペンタゾシンとブトルファノールの硬膜外投与では上昇した血中濃度を通して脊髄より上位のレベルでの作用が強くなることが示唆された。ヒトにおいては、 $\kappa$ -レセプターの脊髄分布が希薄であるとの報告があり<sup>17)</sup>、 $\kappa$ -agonistは主に脳に作用し鎮痛効果を発揮する一方、脊髄鎮痛が不十分なために、疼痛による反射性の横隔膜可動制限が軽減されず、深い呼吸が得られなかったのかもしれない。

今回の結果より、 $\kappa$ -agonistは $\mu$ -agonistより横隔膜機能改善効果が劣る上に、 $\mu$ -agonistよりも $\kappa$ -agonistの方が呼吸抑制と無呼吸が強くなるので、上腹部手術後の硬膜外鎮痛には $\mu$ -agonistの方が $\kappa$ -agonistより適すと考えられた。ただし、 $\mu$ -agonistとしてフェンタニルを選択した場合、鎮痛効果の持続が短いので、持続投与を組み合わせる必要がある<sup>18)</sup>。

## まとめ

上腹部開腹術後の呼吸機能低下、特に横隔膜機能低下を改善することを目標として、3種類の脂溶性オピオイドの硬膜外投与の効果を検討した。硬膜外ペンタゾシンとブトルファノールによっては、十分な鎮痛が得られたにもかかわらず、呼吸機能改善、横隔膜機能改善はみられず、むしろ呼吸機能悪化あるいは横隔膜機能悪化が生じ、無呼吸も頻回に発生した。一方、硬膜外フェンタニルによって一回換気量は大きく増加し深く大きな呼吸が得られた。分時換気量は維持され、横隔膜による分時換気量はむしろ増加し、硬膜外鎮痛の初期の目的を十分達したと考えられる。鎮痛効果に薬物間の差異は認められなかったので、呼吸効果の差異は、 $\mu$ -agonistと $\kappa$ -agonistの呼吸に及ぼす影響の差異に由来することが示唆された。今回の結果より、上腹部開腹術後の硬膜外鎮痛は、 $\kappa$ -agonistよりも $\mu$ -agonistの方が適切であることが示された。

## 参考文献

- 1) Ford GT, Whitelaw WA, Rosenal TW, et al. Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. *Am Rev Resp Dis* 127: 431-436, 1983
- 2) Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R et al. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 633: 79-386, 1988
- 3) Simonneau G, Vivian A, Sartene R, et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery-Role of postoperative pain-. *Am Rev Respi Dis* 128: 899-903, 1983
- 4) Cuschieri RJ, Morran CG, McArdle CS, et al. Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens. *Br.J.Surg.* 72: 495-498, 1985
- 5) Catley DM, Thornton C, Jones JG, et al. Pronounced Episodic Oxygen Desaturation in the Postoperative Period: Its Association with Ventilatory Pattern and Analgesic Regimen. *Anesthesiology* 63: 20-28, 1985
- 6) Semmens BJ, Tobin MD, Snyder JV, et al: Subjective and objective measurement of tidal volume in critically ill patients. *Chest* 87: 577-579, 1985
- 7) Gilbert R, Auchincloss JH, Peppi D: Relationship of rib cage and abdomen motion to diaphragm function during quiet breathing. *Chest* 80: 607-612, 1981
- 8) Sandler AN, Stringer D, Panos L, et al. A randomized, double-blind comparison of lumbar epidural and intravenous fentanyl infusions for postthoracotomy pain relief. *Anesthesiology*.77: 626-634, 1992
- 9) Coda BA, Cleveland M, Schaffer R, et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology* 81: 1149-1161, 1994
- 10) Cooper DW, Ryall DM, Desira WR: Extradural fentanyl for postoperative analgesia. predominant spinal or systemic action?. *Br J Anaesth* 74: 184-187, 1995
- 11) Harukuni I, Yamaguchi H, Sato S, et al. The comparison of epidural fentanyl, epidural lidocaine, and intravenous fentanyl in patients undergoing gastrectomy. *Anesthesia and Analgesia* 81: 1169-1174, 1995
- 12) Guinard JP, Carpenter RL, Chassot PG. Epidural and intravenous fentanyl produce equivalent effects during major abdominal surgery. *Anesthesiology* 82: 377-382, 1995
- 13) Rawal N, Sjorstrand U, Dahlstrom B, et al: Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and inter costal nerve block. *Anesth Analg* 61: 93-98, 1982
- 14) Rawal N, Sjorstrand U, Christoffersson E. Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg* 63:583-592, 1984
- 15) Jayr C, Ythomas H, Rey A, et al: Postoperative pulmonary complication: epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 78:666-676, 1993
- 16) Rigg JR, Rondi P. Changes in rib cage diaphragm contribution to ventilation after morphine. *Anesthesiology* 55: 507-514, 1981
- 17) Pleuvry BJ: Opioid receptors and their ligands: natural or unnatural. *Br J Anaesth* 66: 370-380, 1991
- 18) Ichiishi N, Hanaoka K. Continuous epidural infusion of opioid and bupivacaine for postoperative pain relief. *Pain Research.* 8: 137-142, 1993

# 外傷患者にモルヒネ皮下注入を施行し 疼痛管理を行った5例の検討

小松孝美<sup>1</sup>, 坂本哲也<sup>2</sup>, 西田昌道<sup>2</sup>, 鈴木聡<sup>2</sup>, 花岡一雄<sup>1</sup>  
東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター<sup>1</sup>, 同救急部<sup>2</sup>

## Pain management with subcutaneous morphine infusion in traumatic patients

Takami Komatsu<sup>1</sup>, Tetuya Sakamoto<sup>2</sup>, Masamichi Nishida<sup>2</sup>, Satoshi Suzuki<sup>2</sup>, Kazuo Hanaoka<sup>1</sup>  
Department of Anesthesiology<sup>1</sup>, Department of Emergency Medicine<sup>2</sup>,  
The University of Tokyo Hospital

Summary: For pain management in traumatic patients, opioids can be administered continuously or en bolus via various routes such as oral, sublingual, transrectal, intravenous, intramuscular, and epidural. Compared with opioids via these routes, subcutaneous opioid infusion is less frequently used to control traumatic pain. Subcutaneous opioid infusion, however, has various advantages. It is easy and safe to perform and is associated with lower incidence of adverse effects of opioids, including nausea, vomiting, constipation, deep sedation, and respiratory depression. Herein we present 5 traumatic patients successfully treated with subcutaneous morphine infusion in the Intensive Care Unit, and discuss advantages and disadvantages of this method.

## 緒言

外傷患者でのオピオイドを使用した鎮痛方法は様々ある。特に持続的な強い痛みを伴う際に、鎮痛効果の確実性、副作用の少なさから最も一般的に施行されるのは持続硬膜外麻酔である。しかし、硬膜外麻酔を用いた鎮痛方法が困難な症例もある。他の方法として持続静脈内投与、経口鎮痛薬、坐薬投与などもある。今回我々はモルヒネの皮下注入により疼痛管理が行えた5症例を経験した。他のオピオイド投与方法との比較を行い、その利点、欠点、注意点などを検討することとした。

## 方法

精密持続ディスプレイバルーン式注入器を用いる。翼状針を任意の胸部（不可能な場合空いている部位）の皮下に穿刺し、24時間でモルヒネ 10mg と 1%リドカイン 50ml の混合液がこの注入器にて皮下 24 時間で投与されるようにし、24 時間後空になったら、同量を補充し、数日間使用した。

### 症例 1

60歳女性、全身熱傷（度8%、度33%）、浴槽にて入眠し、受傷する。背部はほぼ全面熱傷部のため、硬膜外麻酔は困難であった。当初はNSAIDs坐薬にて管理するも出血性胃潰瘍なども出現し、さらに便秘などの症状も出現したため、モルヒネの皮下注入を施

行した。

### 症例 2

53歳男性、交通事故による顔面外傷。胃潰瘍の既往があり。手術翌日よりモルヒネの皮下注入を6日間施行した。

### 症例 3

46歳女性、交通事故による開放性骨盤骨折、恥骨結合理解鎖骨骨折、鎖骨骨折、肋骨骨折。受傷後、骨盤骨折に対し、塞栓術を施行。出血により、血小板減少あり、モルヒネの皮下注入を約2週間施行した。

### 症例 4

56歳男性、交通事故による全身打撲、肋骨骨折。慢性腎不全のため透析を施行中。全身の出血傾向あり、モルヒネの皮下注入を約2週間施行した。

### 症例 5

72歳、男性。交通事故による全身打撲、橈骨骨折。既往に脳梗塞、心筋梗塞あり、抗凝固療法施行中。モルヒネの皮下注入を施行した。

## 結果

症例1では、当初、非ステロイド系鎮痛薬にて疼痛管理を行っていたが、消化管からの出血、腹痛、便秘などが生じたため、受傷3日目より持続皮下注入法を用い、十分な鎮痛が得られた。

症例2では部位が顔面のため、硬膜外麻酔に

よる鎮痛の範囲外のため6日間持続皮下注入を施行した。

症例3は骨盤骨折の出血により、凝固異常が生じた。持続皮下入にて十分な疼痛管理をすることが出来た。

症例4は慢性の腎不全のため、透析を施行中の患者で、出血傾向があったため、持続皮下入を行い、十分な疼痛管理をすることが出来、約2週間施行した。

症例5では抗凝固剤による出血傾向があったため、モルヒネの皮下注入を施行し十分な疼痛管理をすることが出来、約2週間継続した。

## 考察

持続硬膜外麻酔による鎮痛法が禁忌、不可能な症例として、出血傾向(薬剤による場合、大量出血による場合など)、穿刺部位(背部)が外傷面などで穿刺出来ないとき、疼痛部位が胸部硬膜外麻酔領域より上位にある場合などがある。このような場合経口、静脈内、座薬投与などがあるが、消化器症状があったり、悪気、さらに便秘などのため、いずれも投与し難いことがある。このような際に皮下注入法が優れた効果を発揮する可能性があると思われる。また手技も容易でかつ器具もあまり必要としない。皮膚への固定は翼状針を用いると比較的簡単で確実に、長期に固定することが出来る。また他の投与方法に比べ、意識レベルを一定に保ちやすく、嘔気、便秘などオピオイド投与時に認められる副作用も少ない。欠点としては十分な鎮痛が得られない場合、増量などをして効果が見れるまで時間がかかり、なかなか適切で一定な鎮痛効果が得られない症例があった。

## 結語

オピオイド持続的モルヒネ皮下注入による鎮痛は症例をよく検討し用いれば、効果的であり、有用な投与方法であると思われた。

# 術後鎮痛における PCA 付き静脈内持続フェンタニル投与の有効性

碓井久子, 一石典子, 内田寛治, 斉藤勇一郎, 松下芙佐子, 林田眞和†, 花岡一雄†  
公立昭和病院麻酔科 † 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

## Optimal infusion rate of fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after major abdominal surgery

Hisako Usui, Noriko Ichiishi, Kanji Uchida, Yuichiro Saito, Fusako Matsushita  
Masakazu Hayashida †, Kazuo Hanaoka †

Department of Anesthesiology, Showa General Hospital

† Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital

Summary: To determine an optimal basal iv infusion rate of fentanyl in postoperative iv PCA analgesia, we compared analgesic and adverse effects of fentanyl infused at various infusion rates. Thirty-nine patients undergoing major abdominal surgery were randomly divided into 5 groups: patients receiving iv PCA fentanyl with basal infusion at rates of 0.50, 0.75, and 1.00  $\mu$ g/kg/h (Groups iv0.50 [n=9], iv0.75 [n=7], and iv1.00 [n=9], respectively), those receiving epidural PCA fentanyl with basal infusion at a rate of 0.50  $\mu$ g/kg/h (Group EF [n=7]), and those receiving continuous epidural morphine infused at 4-7mg/day following an initial bolus 2-3mg (Group EM [n=7]). Analgesic and adverse effects during the first 2 days after surgery were compared among groups. Pain scores were not different among Group iv 0.50, Group iv0.75 and Group iv1.00 throughout the follow-up period though pain scores at 1 hour after surgery were higher in these 3 iv groups than in Group EF and Group EM. Bolus PCA requirements and needs for rescue analgesics were not significantly different among Group iv0.50, Group iv0.75, Group iv1.00 and Group EF. Although incidence of nausea/vomiting was not different among 5 groups, the number of patients who required antiemetics tended to be larger in Group iv1.0 than in Group iv0.5. Sedation scores at 1 and 3 hours after surgery were higher in Group iv1.0 than in Group iv0.5 and Group iv0.75, and were higher in the latter 2 groups than in Group EF and Group EM. In one patient from Group iv1.0, a reduction in the basal infusion rate was required because of significant side effects: agitation and delirium. Our results suggest that 0.50  $\mu$ g/kg/h or 0.75  $\mu$ g/kg/h is preferable to 1.00  $\mu$ g/kg/h as a basal infusion rate of fentanyl for iv PCA.

## 緒言

術後疼痛は患者に苦痛を与えるだけでなく、術後合併症の発現にも関与するため、積極的に術後鎮痛を図る必要がある<sup>1),2)</sup>。現在、本邦

における開腹術後の鎮痛法として主に持続硬膜外鎮痛法が用いられているが、出血傾向や穿刺部の感染などで硬膜外カテーテル挿入が禁忌とされる患者や、脊椎の変性などから硬膜外カテーテル挿入の困難な症例も少なから

ず存在する。したがって、開腹術後の持続硬膜外鎮痛に代わる鎮痛法として、PCA を併用したフェンタニル持続静脈内投与の有効性と安全性を検討することは有意義と思われる。

海外においてはフェンタニルの投与経路別間の鎮痛効率の比較が数多く報告され、フェンタニルの持続静脈内投与は $1.00\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 前後の投与速度が多く採用されている<sup>3)-12)</sup>。しかし本邦におけるフェンタニルの持続静脈内投与の報告は少ない<sup>13)-15)</sup>。そこで日本人における至適フェンタニル持続静脈内投与速度を検討し、われわれが通常行っているフェンタニルやモルヒネの硬膜外投与法と比較した。

## 対象と方法

開腹術を受ける20歳から72歳のASA I、IIの患者39人を対象とし、無作為に5群:フェンタニルの投与速度が0.50、0.75、および $1.00\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の3つのPCA併用持続静脈内フェンタニル群(iv0.50, iv0.75, iv1.0群)、PCA併用持続硬膜外フェンタニル群(EF群)、および持続硬膜外モルヒネ群(EM群)に群別した。

前投薬として硫酸アトロピン0.5mg、ミダゾラム2~4mgを手術室入室30分前に筋注した。プロポフォール $1.5\text{mg}/\text{kg}$ 、フェンタニル $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ベクロニウム $1.5\text{mg}/\text{kg}$ にて気管内挿管し、静脈内投与群はプロポフォール、フェンタニル、ベクロニウムで、硬膜外投与群はプロポフォール、ベクロニウム、および硬膜外局所麻酔薬投与で麻酔を維持した。

3つの静脈内フェンタニル群においては、抜管直後よりそれぞれ、 $0.50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、 $0.75\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、 $1.00\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の基礎持続投与速度にてフェンタニル開始した。24時間後に基礎持続投与速度を半減し、第2病日まで継続した。PCAは1回投与量をフェンタニル $25\mu\text{g}$ 、ロックアウトタイム15分に設定した。硬膜外フェンタニル群においては手術終了約1時間前

からフェンタニルを $0.50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、0.25%ブピバカインを約2ml/hの投与速度で持続硬膜外投与した。24時間後に基礎持続投与速度を半減し第2病日まで投与した。硬膜外PCAは1回投与量をフェンタニル $25\mu\text{g}$ +0.25%ブピバカイン1.5ml、ロックアウトタイム15分に設定した。持続硬膜外モルヒネ群は手術開始時に2~3mgのモルヒネを硬膜外投与し、抜管後モルヒネ4~7mg/dayと1.5-2%メピバカイン約2ml/hの持続硬膜外投与を開始した。

術後1、3、6、12、24、36時間の各時点で鎮痛、鎮静の状態と副作用の有無を記録した。評価と記録は受け持ち看護婦が行った。疼痛の程度は次の4段階で評価した。

- 1: 疼痛の訴えなし。
- 2: 体動時には疼痛の訴えあるが自制内。
- 3: 安静時にも疼痛の訴えあり。補助鎮痛薬の使用を考慮。
- 4: 疼痛の訴え強く、すぐに補助鎮痛薬を要する。

補助鎮痛薬としてはまずジクロフェナク坐薬50mgを投与、無効時にはペンタゾシン15mg筋注を追加することとした。

鎮静の程度は次の5段階で評価した。

- 1: 覚醒している。
- 2: 呼びかけで覚醒
- 3: 刺激で覚醒し、命令に従う
- 4: 命令に従わず
- 5: 反応なし

副作用については呼吸数、心拍数、血圧を測定し、嘔気・嘔吐、搔痒の有無を聴取観察した。併せて、歩行開始、腹鳴聴取、ガス排出までの日数も記録した。

統計学的検定はカイ2検定およびStudent t検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結果

術中のフェンタニル投与量は、3つの静脈

内フェンタニル群で硬膜外フェンタニル群と硬膜外モルヒネ群より多かった。それ以外には、患者の背景因子に群間差は認められなかった (Table 1)。

静脈内フェンタニルの3群の間では、各時点において疼痛スコアに群間差はなかった (Fig.1)。手術の1時間後には静脈内フェンタニルの3群において、硬膜外フェンタニル群と硬膜外モルヒネ群に比べて疼痛スコアが高かったが、それ以後は5群の間で疼痛スコアの差は見られず、0.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、あるいは0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  のフェンタニル持続静脈内投与でも良好な鎮痛が得られた (Fig 1)。フェンタニルPCAの利用頻度には、静脈内フェンタニルの3群の間、および硬膜外フェンタニル群も加えた4群の間で有意な群間差は見られなかった (Table2)。術後早期にPCAでは満足できず補助鎮痛薬を要した患者が0.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の静脈内フェンタニル群で9人中2人、0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の群で7人中1人見られたものの、静脈内と硬膜外フェンタニルの4群間で補助鎮痛薬を要した人数に有意差は認められず、また、いずれの症例もジクロフェナク坐薬50mgを1回投与したのみで疼痛は改善した (Table2)。

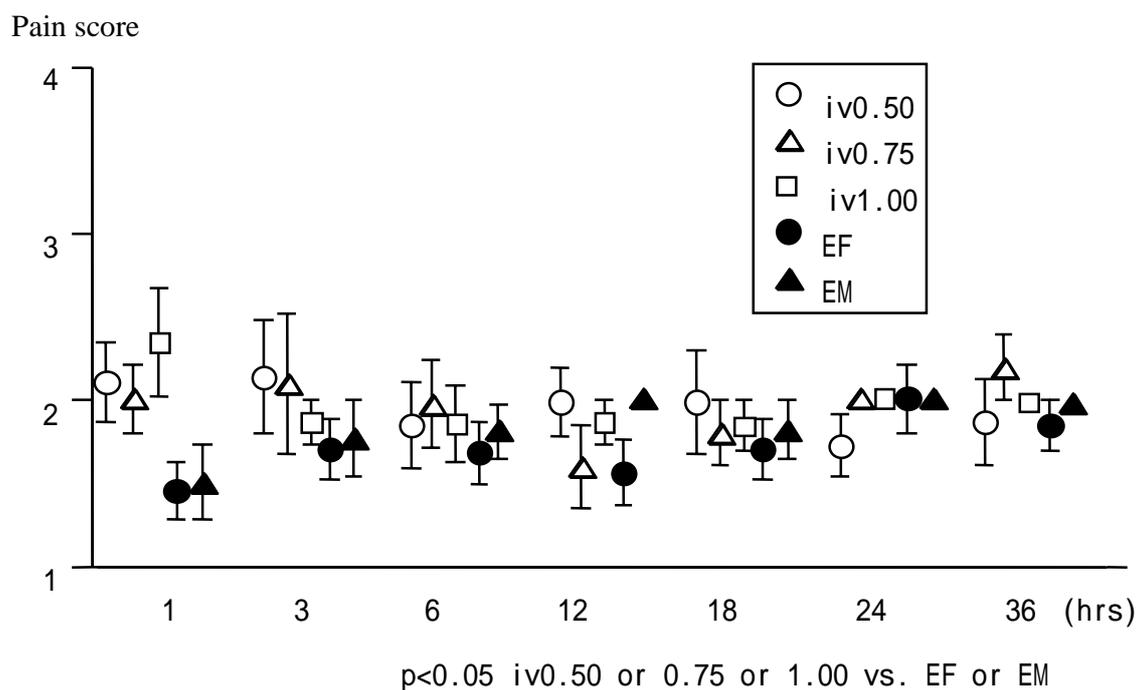
投与速度1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の静脈内フェンタニル群においては0.50あるいは0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の群よりも、術後1時間および3時間における鎮静スコアが有意に高かった (Fig.2)。また、投与速度1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の静脈内フェンタニル群中の1症例においては、譫妄・興奮を生じたために投与速度を0.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  に減量せざるをえなかった。硬膜外投与群との比較では、術後1時間および3時間後の鎮静スコアが硬膜外フェンタニルおよび硬膜外モルヒネの2群より静脈内フェンタニルの3群で有意に高かったが、それ以後は各群間に有意差はなく、0.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 、0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の両静脈内フェンタニル群では臨床的に問題となるような過鎮静は見られなかった (Fig.2)。嘔気・嘔吐の頻度に群間差はなかったが、1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の静脈内フェンタニル群において0.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の群に比べてより多くの症例で制吐剤メトクロプラミドによる治療を要する傾向が見られた ( $p=0.0578$ ) (Table 3)。嘔気・嘔吐は、いずれの症例でも胃内容の吸引やメトクロプラミドの投与で軽快した (Table 3)。

術後経過(歩行開始と腹鳴聴取)で5群間に差はなく、いずれの群でも呼吸抑制や循環動態の著しい変動は認められなかった (Table3)。

**Table 1 Demographic and Surgical Data**

	iv0.50 (n=9)	Iv0.75 (n=7)	iv1.00 (n=9)	EF (n=7)	EM (n=7)
Age (yr)	59.8 $\pm$ 2.4	61.1 $\pm$ 3.4	59.0 $\pm$ 3.0	59.7 $\pm$ 4.0	60.7 $\pm$ 1.9
Sex (m/f)	5/4	2/5	4/5	3/4	4/3
Weight (kg)	55.4 $\pm$ 4.8	54.3 $\pm$ 2.7	55.2 $\pm$ 3.1	56.3 $\pm$ 2.5	58.1 $\pm$ 2.1
Duration of operation (min)	207 $\pm$ 48	159 $\pm$ 41	181 $\pm$ 39	198 $\pm$ 51	220 $\pm$ 52
Total dose of fentanyl given during surgery ( $\mu\text{g}$ )	365 $\pm$ 40	295 $\pm$ 25	395 $\pm$ 19	121 $\pm$ 25	140 $\pm$ 13

iv0.50, 0.75, and 1.00=intravenous PCA fentanyl with basal infusion at rates of 0.50, 0.75 and 1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , respectively, EF=epidural PCA fentanyl with basal infusion at a rate of 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , and EM=continuous epidural morphine



**Fig.1 Pain score after surgery**

iv0.50, 0.75, and 1.00=intravenous PCA fentanyl with basal infusion at rates of 0.50, 0.75 and 1.00  $\mu$ g/kg/h, respectively, EF=epidural PCA fentanyl with basal infusion at a rate of 0.5  $\mu$ g/kg/h, and EM=continuous epidural morphine

**Table 2. Requirements of bolus PCA fentanyl and additional analgesics**

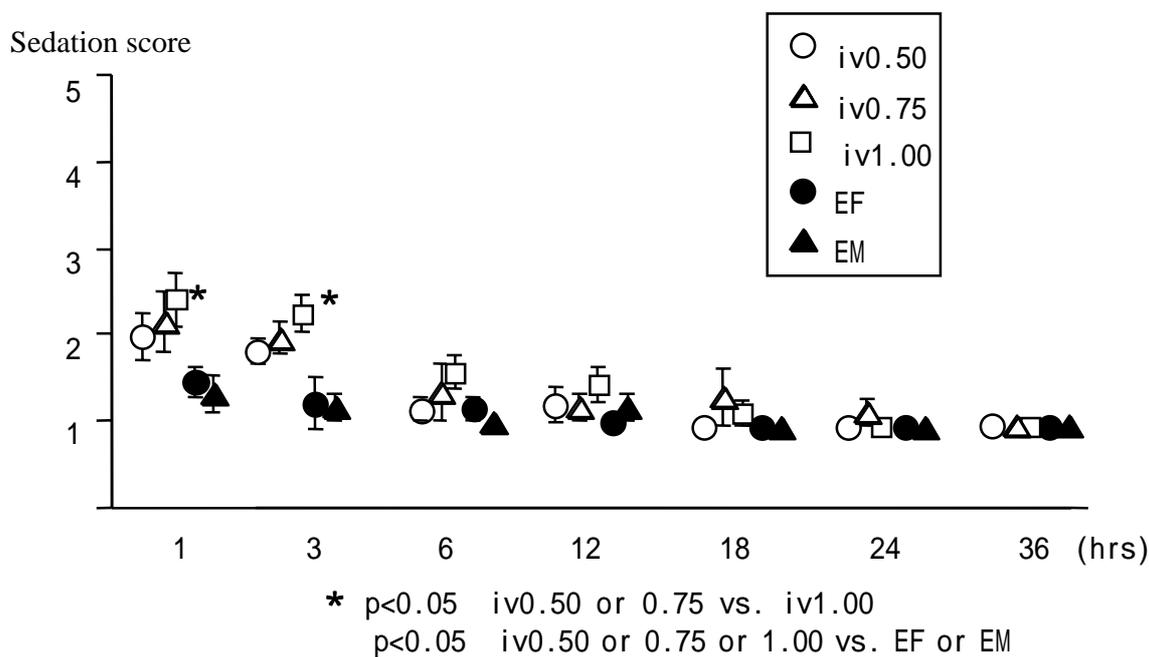
		iv0.50	Iv0.75	iv1.00	EF
Number of fentanyl boluses administrated by patients (times)	0-24hrs	2.2 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.8
	24-36hrs	0.8 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.3
Number of patients requiring Diclofenac suppository (n)		2/9	1/7	0/9	0/7

iv0.50, 0.75, and 1.00=intravenous PCA fentanyl with basal infusion at rates of 0.50, 0.75 and 1.00  $\mu$ g/kg/h, respectively, EF=epidural PCA fentanyl with basal infusion at a rate of 0.5  $\mu$ g/kg/h, and EM=continuous epidural morphine

**Table 3 . Postoperative course and events**

	iv0.50	Iv0.75	iv1.00	EF	EM
No. of patients experiencing nausea and vomiting	3/9	3/7	4/9	2/7	2/7
No. of patients requiring metoclopramide	0/9	1/7	3/9	1/7	0/7
Time to walking (day)	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.6	2.6 ± 0.3	2.0 ± 0.5	1.7 ± 0.2
Time to borborygmus (day)	1.3 ± 0.2	2.5 ± 0.8	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.6	2.0 ± 0.4
Time to gas passing (day)	4.0 ± 0.4	3.7 ± 0.7	4.2 ± 0.2	4.1 ± 0.7	4.3 ± 0.8

iv0.50, 0.75, and 1.00=intravenous PCA fentanyl with basal infusion at rates of 0.50, 0.75 and 1.00  $\mu$  g/kg/h, respectively, EF=epidural PCA fentanyl with basal infusion at a rate of 0.5  $\mu$  g/kg/h, and EM=continuous epidural morphine



**Fig.2 Sedation score after surgery**

iv0.50, 0.75, and 1.00=intravenous PCA fentanyl with basal infusion at rates of 0.50, 0.75 and 1.00  $\mu$  g/kg/h, respectively, EF=epidural PCA fentanyl with basal infusion at a rate of 0.5  $\mu$  g/kg/h, and EM=continuous epidural morphine

## 考察

開腹術後の鎮痛に 0.50、0.75、1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  のフェンタニル静脈内持続投与はいずれも有効であり、呼吸抑制や循環動態の大きな変動といった重篤な副作用は生じなかった。しかし、鎮静度の上昇や嘔気、嘔吐の程度を考慮すると 1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  よりも 0.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  また 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の投与量が適当であると考えられた。これは濱中らによる開腹術後の投与量とほぼ一致する<sup>15)</sup>。

フェンタニル持続静脈内投与と持続硬膜外投与の比較は、海外から数多く報告されているが、その優劣について一定の見解は得られていない。Ngan らは帝王切開術後を対象に、PCA を用いたフェンタニル静脈内投与 (PCIVA) と硬膜外投与 (PCEA) とを比較しており、鎮痛効果や副作用に差はないが、静脈内投与群の方がフェンタニル使用量と血中濃度が高くなったと報告している<sup>9)</sup>。上腹部手術後を対象にした Welchew らの研究でも同様の結果で、フェンタニル使用量は PCIVA 群では PCEA 群の 2 倍であった<sup>10)</sup>。Salomaki らは開胸術後を対象に、鎮痛スコアが同程度になるようにしてフェンタニル静脈内投与と硬膜外投与を比較しているが、前者の方が投与量が多く、鎮静度や嘔気の発生頻度が高かった<sup>11)</sup>。一方 Lersberghe らは、静脈内投与では血中フェンタニル濃度がプラトーになるが、硬膜外投与では血中フェンタニル濃度が上昇し続け、投与開始 48 時間後には低酸素血症を起こしたと報告している<sup>12)</sup>。

我々の研究では、静脈内投与群と硬膜外投与群で術後の PCA フェンタニル使用量に差はなかった。術後 1 時間までの鎮痛効果は静脈内投与群で劣っていたものの、以後は硬膜外群と差がなく、良好な鎮痛が得られた。術後の覚醒遅延の可能性を考慮して、静脈内投与群では抜管・覚醒確認後よりフェンタニル投与を開始したが、術中から持続投与を開始

していれば、術後早期の鎮痛スコアを硬膜外投与群と同程度まで下げられた可能性が考えられる。

術後 3 時間までの鎮静度は静脈内投与群において、ことに 1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の静脈内投与群において硬膜外投与群より有意に高かった。フェンタニルの血中半減期は  $3.7 \pm 0.4$  時間と比較的長く、術中に使用したフェンタニル量が静脈内フェンタニル群で硬膜外フェンタニル群より多かったことが影響したと思われる。

術後早期の疼痛に対し、PCA フェンタニルのみでは満足できずに補助鎮痛薬が必要となった症例が静脈内投与群で認められた。今回は PCA の bolus 投与量、ロックアウトタイムについては検討しておらず、今後の検討課題と考えている。

フェンタニル静脈内持続投与は硬膜外持続投与に比べ、術後 1 時間までの鎮痛、術後 3 時間までの鎮静の点では劣るものの、それ以後には 0.50 あるいは 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  の静脈内持続投与によっても硬膜外投与と同等の良好な鎮痛が得られた。術後経過、その他の副作用の発生頻度にも違いはなかった。従って、0.50 あるいは 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  のフェンタニル静脈内持続投与により開腹術後の鎮痛を安全かつ効果的に行うことができると考えられた。

## 引用文献

- 1) Baron, J.F., Bertrand, M., Barre, E. et al. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 75:611-618, 1991
- 2) Mangano, D.T., Siliciano, D., Holenberg, M. et al. Postoperative myocardial ischemia: therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology*. 76:342-353, 1992
- 3) Loper, K.A., Ready, L.B., Downey, M. et al. Epidural and intravenous fentanyl infusions are

- clinically equivalent after knee surgery. *Anesth.Analg.*70:72-75,1990
- 4) Glass,P.S.A.,Estok,P.,Ginsberg,B.et al. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration.*Anesth.Analg.*74:345-351,1992
- 5) Guinard,J.P.,Carpenter,R.L.,Chassot,P.G. Epidural and intravenous fentanyl produce equivalent effects during major surgery. *Anesthesiology.* 82:377-382,1995
- 6) Wekchew,E.A.,Breen,D.P. Patient-controlled on-demand epidural fentanyl delivered epidurally or intravenously. *Anaesthesia.*46: 438-441,1991
- 7) Grant,R.P.,Dolman,J.F.,Harper,J.A.et al. Patient-controlled lumbar epidural fentanyl compared with patient-controlled intravenous fentanyl for post-thoracotomy pain. *Can.J.Anaesth.*39:214-219,1992
- 8) Baxter,A.D.,Laganiere,S.,Samson,B.et al. A comparison of lumbar epidural and intravenous fentanyl infusions for post-thoracotomy analgesia. *Can.J.Anaesth.*41:184-191, 1994
- 9) Ngan Kee,W.D.,Lam,K.K.,Chen,P.P.et al. Comparison of patient-controlled epidural analgesia with patient-controlled intravenous analgesia using pethidine or fentanyl. *Anaesth.Intensive.Care.*25:126-132,1997
- 10) Welchew,E.A.,Breen,D.P. Patient-controlled on-demand epidural fentanyl. A comparison of Patient-controlled on-demand fentanyl delivered epidurally or intravenously. *Anaesthesia.*46: 438-441,1991
- 11) Salomaki,T.E.,Laitinen,J.O.,Nuutinen,L.S. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 75: 790-795,1991
- 12) van Lersberghe,C.,Camu,F.,de Keersmaecker, E.et al. Continuous administration of fentanyl for postoperative pain: A comparison of the epidural,intravenous, and transdermal routes. *J.Clin.Anesth.*6:308-314,1994
- 13) 矢野裕子,小河原利帆子,松永万鶴子・他 開胸術後痛における静脈内 PCA モルヒネ,フェンタニール,ペチジンの比較.日本ペインクリニック学会誌.353,1992
- 14) 千草寿々子,阪井啓一,坂上光子,他. 術後鎮痛に対するフェンタニール静脈内投与と硬膜外投与との比較.麻酔.42:949,1993
- 15) 濱中紀子,竹田清,大住俊,他. フェンタニール持続静脈内注入による術後疼痛管理 - 鎮痛効果と副作用の経時的变化 - 臨床麻酔 22.954-957,1998

# 癌性疼痛患者に対する薬剤管理指導業務の標準化と効率化

山上 潤, 小原 康, 美濃興三, 江口久恵, 斎藤真一郎<sup>1)</sup>, 遠藤一司  
国立札幌病院薬剤科、<sup>1)</sup> 国立療養所西新潟中央病院

## Practice in pharmaceutical care for cancer pain.

Jun Yamakami, Yasushi Obara, Kouzou Mino, Hisae Eguchi, Shinichiro Saito<sup>1)</sup>, Kazushi Endo

Department of pharmacy, National Sapporo Hospital

<sup>1)</sup> Department of pharmacy, National Nishi-Niigata Central Hospital

Summary: Pain is an unpleasant sensation disturbing a patient's comfort, thought, sleep, or normal daily activity and is only symptomatic of an underlying disease process. It is influenced by attention, anxiety, suggestion, fatigue, prior conditioning, and a host of other psychological variables as well as the extent of tissue damage. Pain is experienced by 20-50% of cancer patients at diagnosis and varies according to the primary site and by up to 75% of patients with advanced cancer. Morphine is a widely used analgesic for the treatment of severe cancer pain. However, personal prejudice against the use of morphine that may prevent objective therapy. Therefore, improvement toward this thing was tried by clinicians and division pharmacists visit inpatients and give advice on taking medicine, focusing especially on pain control with morphine and the assessment, management of cancer pain. The results of the trials were an increase in efficiency of the pharmaceutical care, and improved quality of life for the patient.

## はじめに

がんの診断、治療は年をおって進歩はしているが、依然としてがんは我が国の死亡原因第1位である。

がん患者がもつ苦痛は、精神的・肉体的・社会的・経済的・宗教的とあらゆるものが複雑に絡み合っているが、患者の苦痛として最も quality of life(QOL)を悪化させているのは身体的な疼痛であり、がん患者は病期に関わらずこの身体的痛みからの一刻もはやい解放を必要としている。

がん性疼痛の治療法の主軸は鎮痛薬による治療法であり、なかでもモルヒネの投与が主流となっている。しかし、モルヒネに対する誤った認識が世間一般にはいまだ存在している。モルヒネは「危険な薬」として扱われて

きたため、患者は種々の不安を抱くことが多く、その不安の多くは知識の不足および誤解に起因している。従って、モルヒネの服薬指導を医師および薬剤師が患者に対して行うことにより、服薬の意義を知り、安心して服用してもらうことが可能となる。

そこで、理想的なペインコントロールを行うために、がん性疼痛患者に対する服薬指導に必要な問診表、チェックリストとその内容に基づいた指導内容を記載できる疼痛記録用紙および患者が記載する服薬日誌の作成を行った。

この結果、薬剤管理指導業務の効率化・標準化が可能となった。さらに、患者の治療に対する不安解消や薬に対する理解の向上に効果が得られたので症例を加えて報告する。

## 薬剤管理指導業務

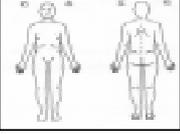
薬剤管理指導業務は、薬学的管理業務と服薬指導業務から成り立っており、患者の薬学的管理情報や薬歴、服薬指導記録など、多項目にわたる記録の作成と保管が義務付けられている。

服薬指導の目的は処方された薬剤の期待される効果や治療目標を、患者の理解度に合わせ、わかりやすい言葉で伝えるとともに、薬物療法と日常生活の融和に努め、コンプライアンスを高めることである。さらに、患者とのコミュニケーションを中心とした服薬指導のみだけではなく、薬物治療における計画、実施、評価の各場面において最良の薬物治療が実践できる環境や条件を整えることが薬剤管理指導業務の重要な役割となってきた。

現在、疼痛管理の場での薬剤師の業務においては、麻薬管理指導加算（50点）が保険請求として認められている。これは、薬剤師ががん患者の疼痛管理に重要な役割、つまり薬物治療の評価、危険回避の予測といった業務を担うと考えられるものである。したがって、今後薬剤師は、モルヒネ適正使用・がん疼痛患者のペインコントロールに積極的に参画し、患者のQOLの向上に関与していかなければならない。

平成14年の診療報酬改定変更に伴い「薬剤管理指導、麻薬管理指導、退院時服薬指導を行った場合は、必要に応じてその要点を医師に文書で提供すること」となった。当薬剤科では、薬剤科で管理する服薬指導記録とは別に、服薬指導を行った患者の主治医及び看護師への報告を、図1の報告書形式を用い、除痛効果、副作用の初期症状の確認を中心に薬物療法における情報提供を行っている。

薬学的管理内容（麻薬使用者患者用）

ID : _____	
患者氏名 _____	
指導上のポイント	
月 _____ 日 _____	
痛みの程度 ( + / - )	
お通じの程度 ( + / - )	
昼間の眠気 ( + / - )	
吐き気の程度 ( + / - )	
コメント	
月 _____ 日 _____	
痛みの程度 ( + / - )	
お通じの程度 ( + / - )	
昼間の眠気 ( + / - )	
吐き気の程度 ( + / - )	
コメント	

薬剤師 \_\_\_\_\_

図1 疼痛記録用紙

## 疼痛管理

がん疼痛治療を実施する際には、モルヒネをはじめとする鎮痛薬に関する情報提供を行い、疼痛治療の重要性を患者に理解してもらう必要がある。

がん疼痛における薬物療法の中でモルヒネは重要な役割を果たしているが、依然としてモルヒネに対する誤解や不安を感じている患者は少なくないのが現状である。モルヒネに関する情報が適切に提供されていない状況では、誤解や不安を抱えたまま服用を余儀なくされる可能性があり、その後の疼痛治療を円滑に進めるためには、モルヒネを必要とする理由や薬理作用、あるいは副作用対策などの情報が適切に提供される必要がある。

そこで当院では、モルヒネが処方された時点あるいは処方される前に、痛みに関する問診表「モルヒネ（麻薬）に対する印象」（図2）を回答してもらい、その疑問や不安について服薬指導を行っている。問診表は、モルヒネに対して漠然とした不安を抱きかかえている患者、自分の思いを言葉にすることが得意でない患者の疑問や不安を明確に把握できる。それによって服薬指導を効率的に行うことが可能となった。



固な便秘となり、患者にとって新たな苦悩になる。この作用は鎮痛のために必要なモルヒネ量によって発現し、耐性ができにくいため、どの経路で投与したモルヒネによっても投与が続く限り便秘が続く。したがって、モルヒネを反復投与するときには便秘防止策を必ず行わなければならない。なお、下剤の投与量は個人差が大きいいため、下剤の調節が困難になり下痢と便秘を繰り返すこともある。当院では国立がんセンター中央病院薬剤部作成の下剤調整方法のフローチャートの一部改変し、このフローチャート(図4)を用いることにより、モルヒネ服用前の平常通りの便通に戻すことを目標に患者の服用している下剤等の適量を見出すように服薬指導を行っている。

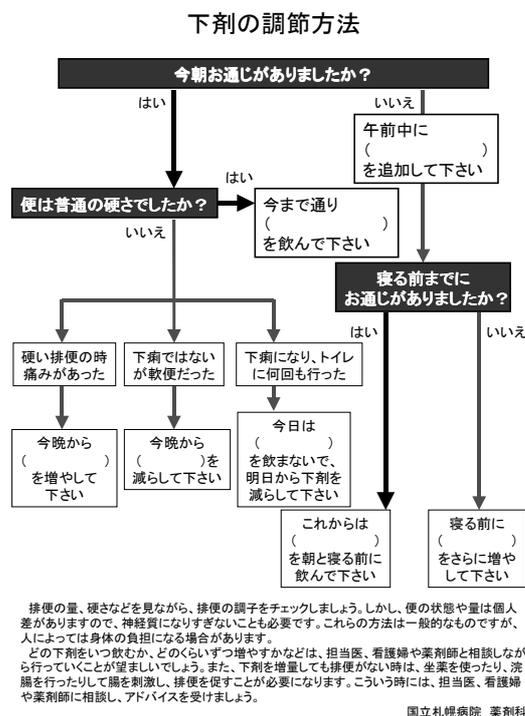


図4 下剤調整方法

## 症例

患者は43歳女性。胃癌、リンパ節転移。H12年5月に上腹部痛があり地元病院受診。CTにて著明な腫脹が確認され胃癌と診断。その後黄疸を認めたと、胆管拡張はなく胃癌に伴うものと判断し、家族への informed consent のもと FP therapy 2クールを施行。黄疸は消失し、リンパ節の著明な縮小を認めるも原発は不変だったため、家族の希望にて当科紹介となる。外来にてドキシフルリジン 1200mg 投与で経過観察していたが原発に変化はなく10月12日治療のため入院となる。この時、腹腔内リンパ節の腫脹が有り胃癌によるリンパ節転移と診断し塩酸イリノテカン(CTP-11) 80mg、シスプラチン(CDDP) 100mg 投与を行ったが骨髄抑制が見られたため治療は一時中断し、効果は胃、リンパ節とも不変であった。12月12日よりCTP-11 60mg, CDDP 80mgにて2クール目の治療を再開。特に副作用もなかったが原発への効果は見られなかった。本人と相談の結果、1月30日退院後、外来にてTS-1 100mg 投与にて経過観察。3月29日の腹部エコーにてリンパ節は明らかでなくなり効果があったと思われたが、6月に入り倦怠感が強くなり食事也十分に摂れなくなってきた。6月26日のCTにて腹腔内リンパ節の多数の腫大を認めた。また、リンパ節の圧排によると思われる肝機能障害と黄疸も認められたため7月2日治療のため入院となる。

入院時はドセタキセル 60mg, CDDP 80mgにて化学療法施行。食事による胃痛および下腹部痛増強のため、疼痛に対し硫酸モルヒネ 20mg 2x、便秘に対し酸化マグネシウム 2g を内服投与。主治医に硫酸モルヒネのムンテラ内容について確認した結果、前回入院時塩酸モルヒネ注で眠気が発現し、患者の希望でモルヒネ投与が中止となっていたため、患者の様子を見ながら服薬指導することとした。その後硫酸モルヒネを 30mg 3x 内服投与することで除痛が得られ、傾眠など副作用の出現は無かったので主治医に確認後、硫酸モル

ヒネの服薬指導及び服薬日誌の記載について指導を行った。しかし、疼痛コントロール良好のため、患者による服薬日誌の記載は当初の3日間のみで中止なり、また痛みが出現するようになったら日誌を書くように指導した。

また、本症例においてはがん化学療法（化療）による胃癌の治療が中心であるため副作用への対応が重要となった。ドセタキセル、CDDP 投与により遅延性の下痢が発現しロペラミド投与により下腹部痛の痛みが消失した。しかし、モルヒネによる便秘と化療による下痢を繰り返したため、排便コントロールは下剤調整方法のフローチャートを活用し服薬指導を行った。

## 結果及び考察

本症例は、初期段階で副作用である眠気のためモルヒネ注の投与が拒否されている。眠気は通常3～5日で耐性ができ消失する場合も多いが「1日中ボーっとして自分らしくなくなる」などの理由から眠気を嫌う患者は多い。この場合、初期段階はモルヒネ以外の鎮痛薬で疼痛コントロールが可能だったため、投与し慣れたジクロフェナクナトリウム坐薬、フルルビプロフェン アキセチル注を組み合わせ投与を行った。治療目的のため再度入院時には胃および下腹部痛の増強により余儀なく硫酸モルヒネ投与となった。患者は塩酸モルヒネ注投与による眠気の副作用を経験しているため今回の面談時には硫酸モルヒネを「鎮痛薬」という表現にとどめた説明を行った。副作用を中心に経過観察を行ったところ

傾眠傾向の出現もなく、疼痛管理が行われたため、主治医に確認後「モルヒネ」の服薬指導を行った。眠気は次第に取れてくること、また目的をもって行動すれば覚醒した状態でいられることを患者に説明し、理解良好のため服薬日誌の記載方法も合わせて指導を行った。さらにジクロフェナクナトリウム坐薬、フルルビプロフェン アキセチル注と硫酸モルヒネ併用により疼痛管理が良好に行われた。また、下腹部痛は化療の副作用である下痢が要因の一部であると考えられるが、便秘と下痢を繰り返したため、下剤調整のフローチャートを活用し、患者の理解も得られたことから排便コントロール良好となった。

当院は地方がんセンターを併設しているため患者の約80%以上ががん患者である。

消化器内科におけるがん化学療法は薬物療法が中心であり病棟薬剤師は、医薬品適正使用の推進を通じて医療の質の向上、またチーム医療の一員として疼痛をはじめとする症状緩和に貢献している。

## まとめ

当院薬剤科では薬剤管理指導業務を全科で実施している。チーム医療の中で薬剤師は、患者を中心に、医師や看護師など、ほかの医療スタッフと十分なコミュニケーションを図りながら、がん患者へのQOLの向上を目的とした緩和ケア、特に疼痛管理に貢献していく責務があると考えられる。

# 癌性疼痛患者に対する硬膜外モルヒネ使用量の検討

木下 勉、菊地博達\*、亀井俊哉、牧 裕一\*、市原靖子\*、前原康宏\*、佐々木順司\*  
特定医療法人愛仁会太田総合病院 東邦大学医学部麻酔科学第一講座\*

## Cancer Pain management with Epidural Morphine.

Tsutomu Kinoshita, Hirosato Kikuchi,\* Toshiya Kamei, Yuuiti Maki,\*

Yasuko Ichihara,\* Yasuhiro Maehara,\* Junji Sasaki,\*

Anesthesia of Ohta General Hospital,

First Department of Anesthesiology, Toho University School of Medicine\*

Summary: We compared the morphine dosages between oral or rectal, and epidural administrations in cancer pain patients. By changing from oral and/or rectal to epidural morphine, reduction of morphine dosages could improve a patient's quality of life.

## 緒言

我々は1994年来、癌性疼痛患者91例に皮下埋込式硬膜外システムを用いたモルヒネ投与による疼痛管理を行い、良好な結果を得ている。硬膜外モルヒネ投与に到るまでの経緯は

1群) 経口等のモルヒネ投与では疼痛管理が不十分で硬膜外投与に変更した例。

2群) 経口等のモルヒネ投与が吐気等の副作用により困難な例。

3群) 経口、座剤等のモルヒネ投与が疾患の為、困難な例からの移行。

とおおよそ3群に分けられ、いずれの場合も硬膜外からモルヒネを投与する事で、満足すべき結果が得られている。しかしその投与量について明確に言及した報告はあまりなされていない。今回全身投与から硬膜外投与に変更した1群)をレトロスペクティブに検討したので若干の考察を加え報告する。

## 対象及び方法

対象は1群の経口、経直腸投与等の全身投

与では効果が不十分で硬膜外からのモルヒネ投与に変更した、最近の癌性疼痛患者18症例である。(Table.1)

TABLE. 1

Age and Type of cancer in 18 patients

CASE	AGE	SEX	Type of Cancer
1	62	F	Ureter
2	72	M	Pancreas
3	71	M	Gastric
4	54	F	Breast
5	66	M	Gastric
6	64	M	Ureter
7	45	M	Lung
8	53	M	Lung
9	44	F	Lung
10	69	M	Recal
11	46	M	Renal
12	62	M	Prostata
13	59	M	Bladder
14	56	M	Lung
15	65	M	Lung
16	60	M	Esophagus
17	70	M	Pancreas
18	76	F	Pancreas

Age : 60.8 ± 9.6 (mean±SD)

対象は男性 14 人女性 4 人、平均年齢は 60.8 ± 9.6 才、原疾患は表に示す通り胃癌、肺癌、膵臓癌等多岐に渡っている。

方法は硬膜外投与開始以前の各投与経路のモルヒネ 1 日投与量を Pre. とし、1 日の総量も求めた。硬膜外投与の方法はまず硬膜外カテーテルの先端が疼痛部位に一致するよう留置、デイスポーザブルバルーンポンプに必要な量のモルヒネ及び局所麻酔薬を混注、微量持続注入(0.36ml 0.5ml/hr)を開始した。その

効果を注意深く観察しながら硬膜外投与の増量、及び他の投与の減量から中止を行ったが、その方法は症例毎に異なった。また硬膜外投与に移行後少なくとも 1 週間は投与量の変更を行わなくなった時点疼痛のコントロールがついた時点 Epid. とし、各々の投与量の検討した。値は平均と標準偏差で表し、統計学的検定は P<0.01 を有意とする paired t 検定で行った。

TABLE. 2

Comparison of mean morphine doses before and after epidural administration (mg/day)

	Pre.		Epid.		Epid / Pre (%)		
Oral	56.6	21.8	17.3	18.8	45.7	65.5	P<0.01
Rectal	40.0	10.0	10.0	2.8	25.0	7.1	P<0.01
Oral+ Rectal.	278.9	197.2	46.1	63.0	12.7	11.3	P<0.01
Pre	:Systemic Morphine doses						mean
Epid	:Epidural Morphine doses						SD

Pre / Epid =10.3 9.3mg

された症例も認められた。

## 結果

硬膜外投与を開始する以前の投与経路は経口のみ 9 例、経直腸のみ 3 例、両者併用 6 例であった。今回他の経路からの投与は行われていなかった。

各投与量の変化は経口群が 56.6 ± 21.8mg から、17.3 ± 18.8mg に、経直腸群が 40.0 ± 10mg から 10.0 ± 2.8mg 併用群は 278.9 ± 197.2mg から 46.1 ± 463.0mg と著明に減量されていた。その減少率は Table.2 に示す通りであるが、その幅は経口群は 3.1 83.7%、経直腸群で 20.0 30.0%、併用群では 3.3 29.5% となり、併用群や投与量の多い症例の減少率が著しい傾向にあった。

また全身投与総量を硬膜外投与 1mg あたりに換算すると約 10.3 ± 9.3mg 相当であった。

更に硬膜外投与を開始後、新たに発生した副作用は認められず、嘔気、食欲不振が改善

## 考察

癌性疼痛は複雑なメカニズムが色々と組み合わせられた痛みであり、近年まで難治性疼痛の最たるものであった。しかし最近では NSAIDS (非ステロイド系消炎鎮痛薬) やモルヒネ等のオピオイドをうまく組み合わせる WHO 方式癌性疼痛治療法<sup>1)</sup>の普及で、癌の痛みの 90% に鎮痛が得られると言われている。その要点は

- 1) 投与方法は経口、または経直腸投与(坐薬)が原則。
- 2) 投与量は 4 時間以上鎮痛効果が得られる量。
- 3) 定時投与が原則。疼痛時に投与する方法は必要以上に耐える患者や、鎮痛薬の使用に罪悪感を覚える患者もあり、また痛みが増強後は投与量も増え副作用も強くなる。等である。しかし薬の副作用が強くと中止したり、薬効が

得られず大量に投与せざるを得なくなる等、臨床的には癌性疼痛管理に難渋する事も多い。一方硬膜外モルヒネ投与法は手技的にも容易で、局所麻酔薬を併用すると更にその適応は広がり高い有用性が期待される。<sup>2)</sup>またモルヒネの作用部位は中枢神経系のオピオイド受容体であり鎮痛効果は髄液中のモルヒネ濃度と相関する事からも硬膜外投与は合目的と思われるが、しかし大量のモルヒネを全身投与してからでは効果があまり望めないとも言われている。<sup>3)</sup>

今回、種々の癌性疼痛患者に通常の経口、経直腸のモルヒネ投与から開始、効果が不十分であったので硬膜外モルヒネ投与法に変更、顕著に総投与量の減量を計ることが可能であった。

当然、モルヒネの合併症として、嘔気、嘔吐、食不振、便秘、眠気、特に下位脊髄レベルからの硬膜外投与では排尿障害等が懸念されているが、今回すでに他の経路からの投与がなされており、硬膜外投与にて新たに発生した副作用は認められず、全身状態も改善されたのはこれも総投与量が減量された為と考察される。

更に総投与量の減量は患者負担の軽減にもなりひいては医療費の節減にもつながると思われた。

硬膜外投与の副作用として排尿障害以上に問題視されているのが呼吸抑制であるが、少量持続注入で開始する限り、現在まで呼吸抑制を来した症例は認めなかった。

硬膜外投与法の問題点としてカテーテル管理の煩雑さから患者の Quality Of Life (以下 QOL) に影響をと指摘されていた。また感染の恐れもあり、以前は長期間留置は困難でいわゆるレスキューとして用いられる事が多かった。しかし我々は今回の症例も含めて皮下埋込式硬膜外システムの導入を積極的に薦めており、この方法を用いると患者の QOL は飛躍的に改善され、間欠的な自己注入に移行すれ

ば十分在宅管理に耐えられている。<sup>4)</sup>

#### 【皮下埋込式硬膜外モルヒネ投与法】 Fig.1

##### 1) 準備

：疼痛部位に一致するように、硬膜外カテーテルを留置しモルヒネの持続硬膜外注入を開始する。効果や副作用を数日間観察し、必要最小限のモルヒネ 1 日量を同定する。

##### 2) 埋込術

a. 硬膜外麻酔下又は局麻下に背部の至適椎間に 1cm 程度の皮切を行いその皮切部位から硬膜外針を穿刺し、埋込用カテーテルを留置する。

b. 側胸部に薬液注入用ポートを挿入する皮下

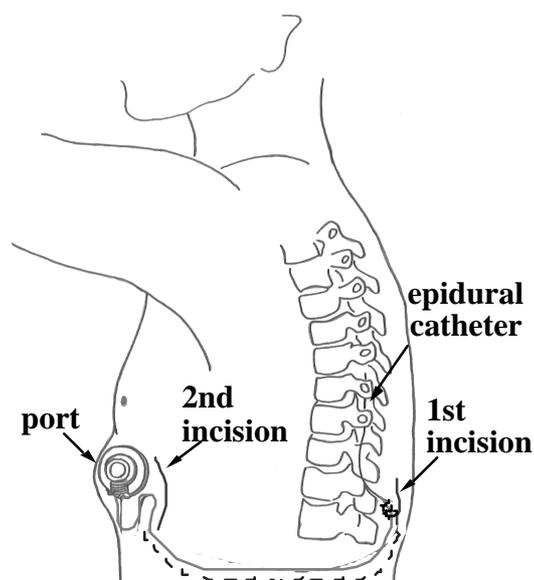


Fig.1  
[Implantation of  
the Epidural Portal System ]

ポケットを作る。

c. ポート付属のカテーテルを皮下ポケットから背部の皮切を行った部位まで、皮下トンネルを作成しカテーテルを通す。

d. 接続は、ポートのカテーテルを適当な長さで切断し、これにまた適当な長さで切断した硬膜外カテーテルを最低 2 cm 程度挿入し、結紮固定する。ポートより生理食塩水を試験注入しリークや閉塞等が無いことを確認。

e.最後にポートを入れた皮下ポケット内を洗浄し止血確認後、縫合して終了抜糸は約1週間後に行う。

但し現在硬膜外埋込専用システムも市販されており、これは直接硬膜外カテーテルとポートを接続する事ができる。

### 3) 薬液注入法

最近では多種多様の携帯型ディスプレイ注入ポンプが用意されており、これを活用する事で患者本人や家人での薬液注入が可能となって来た。

我々はPCAリザーバー付きを良く用いている。例えば硬膜外モルヒネの1日必要量が15mgとすると、リザーバー1回モルヒネ5mgの溶液で、薬液を注入、これを定時に1日3回行う。注入回数の増加、濃度の調整等で患者の状態に合わせて対応が可能であり、これが本法の大きな特徴である。また必要に応じて翼状針を留置し、持続注入にする事も可能であり、局麻薬を用いれば更にその適応は拡大される。<sup>5)</sup>

## まとめ

癌性疼痛管理は、麻薬の経口投与や座薬、また最近では貼付剤などでのコントロールが基本であるが、いかにこれらを組み合わせても管理が困難な症例も少なからず認められる。今回、我々はモルヒネの全身投与では癌性疼痛管理が不十分だった症例を硬膜外からの投与に変更、十分な除痛が得られるまで量の調整を行いその時点の投与量を検討した。

その結果、モルヒネ総投与量を全身投与時より著しく減少させる事ができ、また除痛のみでなく、総投与量が減少した事から副作用の軽減、全身状態の改善、更に医療費の削減等満足すべき疼痛管理が可能であった。

## 引用文献

- 1) World Health Organization. Cancer pain relief and active supportive care, WHO Publication Office, Geneva, 1990
- 2) 田上 恵：硬膜外・クモ膜下モルヒネ注入法。クリニカ 15：499-501, 1988
- 3) Hassenbusch SJ, Pillay PK, Magdinec M, et al Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. J Neurosurg 73 405-409, 1990
- 4) 木下 勉, 菊地博達：癌性疼痛の在宅管理。疼痛コントロールの実際, 菊地博達編, 医歯薬出版, 東京, 47-51, 1997
- 5) 木下 勉：疼痛管理をどうするか(癌の痛みを中心に), 臨床と薬物療法, Vol.16(5), 441-444, 1997

# 帯状疱疹後神経痛に対する塩酸クロニジン軟膏の有用性 (第2報)

目野亜希<sup>1</sup>、山本博俊<sup>1</sup>、山村喜一<sup>2</sup>、林田眞和<sup>1</sup>、有田英子<sup>1</sup>、花岡一雄<sup>1</sup>  
東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター<sup>1</sup>、同 薬剤部<sup>2</sup>

## Efficacy of clonidine hydrochloride ointment for treatment of post-herpetic neuralgia (The second report)

Aki Meno<sup>1</sup>, Hirotohi Yamamoto<sup>1</sup>, Yoshikazu Yamamura<sup>2</sup>, Masakazu Hayashida<sup>1</sup>,  
Hideko Arita<sup>1</sup>, Kazuo Hanaoka<sup>1</sup>  
Department of Anesthesiology and Pain Relief Center<sup>1</sup>, Department of pharmacy<sup>2</sup>,  
The University of Tokyo Hospital

Summary: We evaluated the analgesic effect of clonidine hydrochloride ointment specially prepared by our pharmacists. Seven patients with post-herpetic neuralgia were enrolled in a double blind cross-over placebo-controlled study. During the first week, either of clonidine or placebo ointment was applied topically 2 times a day for 3 consecutive days (i.e. 6 times a week) in each patient. During the third week, another ointment was applied in the identical manner. Visual analog scale was measured before and 1 hour after every treatment. Six pairs of VAS data were thus obtained for each ointment in each patient. When VAS decreased significantly ( $p < 0.05$ ) or tended to decrease ( $p < 0.1$ ) with certain ointment in a certain patient, the ointment was considered effective in this patient. On the contrary, when VAS neither decreased nor tended to decrease ( $p =$  or  $> 0.1$ ), the ointment was considered ineffective. In pooled data (i.e. 42 pairs of VAS data in 7 patients for each ointment), VAS decreased significantly with clonidine ointment while it did not decrease significantly with placebo. The number of patients who were treated effectively tended to be greater with clonidine ointment ( $n = 6$ , 86%) than with placebo ointment ( $n = 3$ , 43%) ( $p = 0.0943$ ). The results of our preliminary study suggest that clonidine ointment is effective in reducing pain in patients with post-herpetic neuralgia.

## 緒言

帯状疱疹後神経痛 (PHN) は、治療困難な難治性疼痛のひとつとして知られている。当科では PHN に対する治療のひとつとして、塩酸クロニジン軟膏を作成し使用している。以前本シンポジウムで発表したとおり、塩酸クロニジン軟膏の使用により、帯状疱疹後神経

痛患者の 80% 以上で visual analog scale (VAS) の低下が認められている<sup>1)2)</sup>。その作用機序は明らかになっていないが、慢性疼痛時に神経終末で多く発現するとされている  $\alpha_2$  レセプターに関連した作用であると推測している。今回は塩酸クロニジン軟膏のダブルブラインド、クロスオーバー、プラセボコントロールスタディを行い、塩酸クロニジン軟膏の有効

性を客観的に検討した。

## 対象

調査期間は2001年2月から5月の3ヶ月間である。当科に通院中で、帯状疱疹発症後3か月以上経過し、これまでに塩酸クロニジン軟膏を使用したことがない患者を対象とした。

### 塩酸クロニジン軟膏とプラセボの作成

塩酸クロニジン軟膏は以下のように作成した。石川式播漬器の磁器鉢に流動パラフィンをとり十分なじませた後、1%塩酸クロニジン散を加え研和して泥状とする。同量のプラスチックベースを加えてさらに研和し、等量混合して均一に製する。今回は、塩酸クロニジンの濃度を150 $\mu$ g/軟膏1gとしたものを作成した。プラセボは同様の軟膏基材を用い、塩酸クロニジン散の代わりに乳糖を混じて、同等の硬度・外見に調剤した。

## 方法

方法は、ダブルブラインド、クロスオーバー、プラセボコントロール研究の手法をとった。患者には第一筆者から、文書による説明・同意をおこなった。まず、患者を生年月日末尾の偶数・奇数によりランダムにA,Bの2群に分けた。A群には軟膏A(プラセボ)を約10g、B群には軟膏B(塩酸クロニジン150 $\mu$ g/軟膏1g)を約10g、3日間での使用分として処方した。両群とも1日2回、自宅で患部に塗布して、軟膏塗布前と塗布1時間後のvisual analog scale (VAS)を、あらかじめ配布した用紙に記載してもらった。次に1週間以上の休薬期間において、A群に軟膏Bを、B群に軟

膏Aを処方して同様に使用し、同じくVASを記載してもらった。患者および処方医師には、調査終了まで軟膏A,Bのいずれがプラセボであるかは伏せておいた。また、抗うつ薬や神経ブロックなど、他の治療はそのまま変更せず継続してもらった。

データ解析は繰り返し測定ANOVAとカイ二乗検定で行った。

## 結果

対象者は年齢53歳から81歳の男女7人であった。A群は男性2名女性3名、B群は男性2名であった。各軟膏の使用量は、3日間計6回使用用に処方した10g以上を要したものはいなかった。使用する面積が各人で異なったため、面積あたりの使用量の算定はできなかった。各軟膏塗布前後の各症例および全症例におけるVASの変化をFig 1およびFig 2に示す。各軟膏各人につき6対のVASデータが得られ、したがって全症例7人では各軟膏につき42対の使用前後のVASデータが得られた。全症例の集積データにおいて、VASは軟膏B(塩酸クロニジン150 $\mu$ g/軟膏1g)では塗布後有意に低下したが(Fig 1)、軟膏A(プラセボ)では有意な変化は見られなかった(Fig 2)。

次に各症例において、軟膏AおよびB投与時のVASの変化を検討したが、軟膏BではVASの有意な減少( $p<0.05$ )または減少傾向( $p<0.10$ )を示し有効と判断された症例が6人、VASが増加または不変で無効と判断された症例が1人であったのに対し(Fig 1)、軟膏Aでは有効症例が3人、無効症例が4人で(Fig 2)、軟膏B(塩酸クロニジン)で有効症例が多い傾向が見られた( $P=0.0943$ ) (Table)。

## 考察

塩酸クロニジン軟膏後はプラセボ軟膏後に比べて疼痛の軽減が大きかった。使用したクロニジンの量は、内服で降圧作用を呈したり、術前投薬として使用される量よりはるかに少なく、中枢性の作用は考えにくい。用量としては、文献上、くも膜下腔や硬膜外腔に鎮痛補助目的で使用されている量と近いが、外用薬すべてが短時間にくも膜下腔や硬膜外腔に移行することも考えにくい。よって、作用機序には、慢性疼痛の際に神経終末や脊髄後角で発現するとされる受容体への何らかの作用が推測される。神経因性疼痛治療において、現在では脊髄レベルより中枢側に作用する薬剤での治療が主流である。しかし、帯状疱疹後神経痛の治療においては、本剤やカプサイシン軟膏<sup>3)</sup>、リドカインクリーム<sup>4)</sup>のように、末梢性作用機序の薬剤も重要であると思われる。塩酸クロニジン軟膏については、今後さらに症例を重ね、適正濃度の研究が必要である。

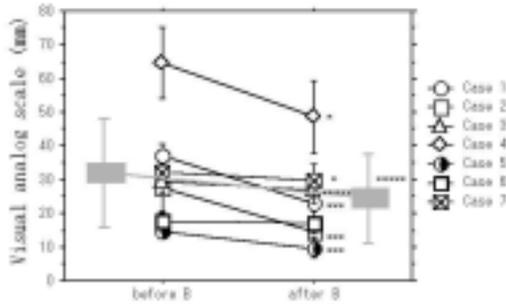


Fig. 1. Changes in VAS after application of Ointment B. (Clonidine) in each patient and in the whole patients.

\*P<0.1, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01, \*\*\*\*p<0.001, \*\*\*\*\*p<0.0001 vs. before B

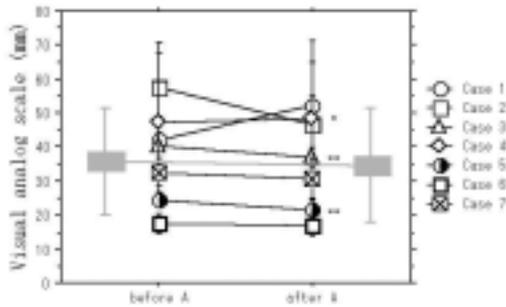


Fig. 2. Changes in VAS after application of Ointment

A. (Placebo) in each patient and in the whole patients.

\*P<0.1, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01, \*\*\*\*p<0.001, \*\*\*\*\*p<0.0001 vs. before A

	Ointment B (Clonidine ointment)	Ointment A (Placebo ointment)
Effective	6 patients	3 patients
Ineffective	1 patient	4 patients

Table 1

Numbers of patients treated effectively with each ointment

## 参考文献

- 1) 目野亜希、有田英子、花岡一雄．帯状疱疹後神経痛に対する塩酸クロニジン軟膏の有効性．麻酔 50(2);160-163,2001
- 2) 目野亜希、有田英子、花岡一雄．帯状疱疹後神経痛に対する塩酸クロニジン軟膏の有効性．第 21 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム講演要旨集;68-71, 2000
- 3) 岡田貴禎、堀口勇、大竹哲也．帯状疱疹後神経痛に対する 0.05%カプサイシン軟膏の長期予後の検討 アンケート調査の検討．ペインクリニック 22(2); 219-222, 2001.
- 4) 井関雅子、光畑裕正、宮崎東洋、鳥海栄子、吉野清高．10%リドカインクリームの反復塗布による帯状疱疹の亜急性期痛と帯状疱疹後神経痛の改善．麻酔 49(11);1204-1209,2000

# リン酸コデイン内服が著効を示した難治性疼痛の一例

松本真希, 並木昭義, 本間真理, 川股智之, 伊藤徹雄, 山本浩貴, 林路子  
札幌医科大学医学部麻酔科

## Effectiveness of Codeine in Chronic Pain – A Case Report-

Maki Matsumoto, Akiyoshi Namiki, Mari Honma, Tomoyuki Kawamata,  
Tetsuo Ito, Hiroki Yamamoto, Michiko Hayashi  
Department of Anesthesiology  
School of Medicine, Sapporo Medical University

Summary: A 54-year male who had stiffness, numbness, and severe pain in the lower legs and left arm was treated by an oral administration of a small dose of codeine. Symptoms improved dramatically with codeine. Opioids seemed to be one of the effective tools for the treatment of chronic pain.

### 緒言

リン酸コデインはしばしば難治性疼痛の治療にも利用されているが、癌性疼痛以外の疼痛ではその適応、効果については一定の見解を得ていない。

術後に生じた交感神経系の異常を伴う難治性疼痛において低用量のリン酸コデインが劇的な症状改善をもたらした症例を経験したので報告する。

### 症例

当科受診まで

54歳男性。1990年より左坐骨神経痛を認め、翌年に第4, 5腰椎椎間板ヘルニアの診断のもとヘルニア摘出術を受けるが、症状の改善は認めず、疼痛は両下肢に等しく生じるようになった。その後硬膜外ブロックを始めとした治療を受けたが著変は認められなかった。

1998年に転倒による腰背部打撲し左上肢痛も出現した。右下肢と左上肢ともに冷感

と疼痛を主訴とし、非ステロイド性消炎鎮痛薬はほとんど鎮痛効果を発揮しなかったため、1999年1月に他院から札幌医大麻酔科を紹介された。

受診時症状

両下肢の冷感、しびれ感、およびジクジクする持続痛を訴え、右上肢もほぼ同様の症状であった。また疼痛出現後は上半身の発汗が強まったことを患者は感じていた。サーモグラフィ上、両下肢および左上肢の皮膚表面温の2以上の低下を認めた。明らかな神経根症状はなく、杖を用いてほぼ500メートル以内の歩行が可能であった。CMI (Cornell Medical Index) はIIで正常閾に、SRQ-D (Self-rating Questionnaire of Depression) は21点で抑うつ状態を示した。VASは9.2、フェーススケールは18/20と高値であった。血液生化学的検査に異常所見はなかった。

## 治療経過

非ステロイド性消炎鎮痛薬、抗不安薬、抗うつ薬の内服はほとんど痛みに影響を与えなかった。ドラッグチャレンジテストはケタミン、リドカイン、ミダゾラム、チアミラルで行われ、いずれも無効であり、麻薬性鎮痛薬のテストは未施行であった。

週2, 3回の腰部または頸部硬膜外ブロック施行時にはVASが約半分となると共に歩行可能距離の増加を認めた。左上肢の冷感、左星状神経節ブロックの施行後数時間は軽快傾向を示した。そのため1999年と2000年に胸部交感神経節ブロックおよび腰部交感神経節ブロックを行い、サーモグラフィー上は皮膚表面温低下は消失した。しかし、上半身の発汗、患肢の冷感、持続痛、しびれ感是不変であり、抗不安薬を中心とした内服薬の増量が強まり、日常生活に支障をきたすようになった。

その後も疼痛が強まった時に硬膜外ブロックを中心とした治療を続けていたが、痛みの継続と治療効果が明瞭でないことに対する不満も強まったため、2002年1月、麻薬性鎮痛薬の使用を検討した。

## コデイン内服開始

リン酸コデイン内服(20mgを1日4回)を試みたところ、内服30分後より痛みだけでなく、冷感、しびれがほぼ完全に消失した。とくに著しいのは上半身の発汗も減少であった。それまで週に2, 3回必要とした各種神経ブロックも月に1回以内に減少した。3月には今まで強い拒否を示していた禁煙を行う意思を示し、ニコチン・パッチを使用した。3か月後に一度喫煙を再開、7月に二度目のニコチン・パッチを使用して現在に至る。

コデイン内服の有効性は6月にやや低下したため、20mgを一日6回(一日量120mg)とした。

## 考察

リン酸コデインは吸収されると肝臓で代謝され、その90%が不活性な状態で尿に排泄され、残る10%が脱メチル化されモルヒネになる。モルヒネは主に脊髄後角と下行性抑制系の二箇所で作作用する。そのためこれらの系が関与する疼痛、とくに侵害受容性疼痛に麻薬性鎮痛薬は効果を発揮しやすい。逆に末梢からの侵害刺激が欠如しているにもかかわらず痛みを訴える疼痛、つまり求心路遮断

性疼痛やCRPS (complex regional pain syndrome) では有効性が低いとされる。また同様の理由で下行性抑制系が欠如しているのに痛みを訴える疼痛、つまり中枢神経系の損傷が原因の疼痛にも効果は期待できない<sup>1</sup>。ニューロパチーでは増加したCCK (cholecystokinin) がオピオイドを介する鎮痛を抑制している可能性も指摘されている<sup>2</sup>。そのためリン酸コデインやモルヒネやニューロパチーに対して第一選択となる機会は少ない。

今回経験した患者において通常の鎮痛薬が効果を発揮しなかったにもかかわらず、少量のコデインが患者のもつほとんどの症状を軽減、消失させた機序は明らかではない。しかし、帯状疱疹後神経痛や脊柱柱狭窄症による腰下肢痛に対して非ステロイド性消炎鎮痛薬で十分な鎮痛ができない場合でも、コデインの内服による満足のいく除痛が得られることは少なくない。そのため臨床ではしばしば難治性疼痛に対してオピオイドが使用されている<sup>3</sup>。低用量のモルヒネやリン酸コデインによる帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛やアロディニアが劇的に改善した症例も報告されており<sup>4</sup>、難治性疼痛に対して比較的副作用の少ない低用量のコデインの内服投与を試みる意義はあると考えられる。

## 結語

難治性疼痛患者において低用量のリン酸コデイン内服が著効を呈した症例を経験した。

## 参考文献

- 1 Bess D, Lombard MC, Zakac JM, et al: Pre- and post-synaptic distribution of mu, delta, and kappa opioid receptors in the superficial layers of the dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res* 33:87-107, 1990
- 2 Xu X, Hao JX, Seiger A et al: Chronic pain-related behaviors in spinally injured rats: evidence for functional alterations of the endogenous cholecystokinin and opioid system. *Pain* 56: 271-277, 1994
- 3 加藤佳子、加藤晃: 慢性疼痛への麻薬の適応 *医薬ジャーナル* 37:149~153, 2001
- 4 竹井健二: 低用量リン酸コデイン投与により疼痛軽減が得られた難治性帯状疱疹後神経痛の1症例。日本ペインクリニック学会誌 9: 277, 2002

# 静脈麻酔下における過換気によるフェンタニルの 鎮痛延長効果

井手康雄，長田理\*，藤原治子，碓井久子，山田芳嗣\*\*，花岡一雄  
東京大学医学部麻酔学教室，\*東京女子医科大学麻酔学教室，  
\*\*横浜市立大学医学部麻酔科学教室，

## Hyperventilation increases the effective time of fentanyl under intravenous anesthesia

Yasuo Ide, Osamu Nagata\*, Haruko Hujiiwara, Hisako Usui, Yositsugu Yamada\*\*,  
Kazuo Hanaoka

The University of Tokyo, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology

\*Tokyo Women's Medical University, Department of Anesthesiology

\*\*Yokohama City University School of Medicine, Department of Anesthesiology

Summary: It was reported that hyperventilation decreases the amount of anesthetics during surgery. The purpose of this study was to investigate that the difference for the medication of analgesics for maintaining anesthesia was made by the hyperventilation. Sixteen patients were administered Midazolam 2.5mg and pentazocine 15mg intramuscularly as premedication. After fentanyl 1  $\mu$ g/kg was administered intravenously, computer-controlled propofol infusion was started and the trachea was intubated with vecuronium 0.15mg/kg. The ventilation was controlled to keep normocapnia with nitrous oxide and oxygen. EEG, BP, pulse oximetry, end-tidal CO<sub>2</sub>, and bispectral index(BIS) were monitored. Fentanyl 1  $\mu$ g/kg was given just before the starting of the operation, and the infusion speed of propofol was decided to keep BIS 50. A group was maintained without changing condition, another group was maintained with end-tidal CO<sub>2</sub> pressure between 22 to 25 mmHg. Fentanyl 0.5  $\mu$ g/kg was added when BIS was beyond 60. There was no difference in demographic data and the amount of necessity of propofol between the groups. Significant extension was only seen on the time from the medication before the performance of the operation to the first additional medication of fentanyl in the group of hyperventilation. Though the effect on analgesia of fentanyl was extended, hyperventilation could be thought only a certain time to last about this effect.

## 緒言

過換気に鎮痛効果がある<sup>1),2)</sup>，あるいは術中必要とされる静脈麻酔薬の量が減少する<sup>3),4),5)</sup>という報告もあるが，客観的な麻酔深度の評価に基づくとは言いがたい。今回我々は鎮静度モ

ニターとしての Bispectral Index (BIS)を用いて，手術中に過換気で維持することによってフェンタニルの投与に差が生じるかどうかを検討したので報告する。

## 対象と方法

ASA Ⅰ度の全身麻酔のみで気管内挿管を受ける患者 16 名を対象とした。特に脳血管障害の既往がないか注意を払った。麻酔前投薬としてミダゾラム 2.5mg, ペンタゾシン 15mg を入室前 30 分に筋肉内投与した。心電図, 非観血的血圧, パルスオキシメーター, 終末呼気炭酸ガス分圧をモニターし, 鎮静度は EEG モニター A-1050 (Aspect MEDICAL SYSTEMS, USA) にて BIS を測定して評価した。麻酔はまず, フェンタニル 1 μg/kg を静脈内投与した後 5 分間時間をおいた。プロポフォールはシリンジポンプ Graseby3500 (Graseby Medical, UK) を用い, Macintosh Powerbook 3400 (Apple Computer, USA) で Con Grace TCI (Ver.1.00) (長田理作成) を使用して Target Control Infusion (TCI) 法により導入維持に使用した。血中濃度 4 μg/ml でスタートし, 入眠後ベクロニウム 0.15mg/kg にて筋弛緩し気管内挿管を行った。挿管後にプロポフォールを 2 μg/ml とし笑気 4L/分・酸素 2L/分にて維持し, 人工呼吸器により換気を行い終末呼気炭酸ガス分圧が 33~37mmHg となるようにした。執刀直前にフェンタニル 1 μg/kg を投与し, 執刀後に BIS が 50 前後となるようプロポフォールの投与速度を調節し, その濃度を維持濃度とした。その後, 正常炭酸ガス血症群はこのままの状態を維持した。低炭酸ガス血症群は, 25mmHg < PaCO<sub>2</sub> < 30mmHg を目的に終末呼気炭酸ガス分圧 22~25mmHg で維持した。BIS が 60 以上になった時点でフェンタニル 0.5 μg/kg を追加した。筋弛緩は PTC が 10 以下となるよう維持した。フェンタニルの追加にもかかわらず BIS 値の低下が見られない症例については, プロポフォールの血中濃度を上昇させて対処した。

## 結果

年齢, 身長, 体重, ASA 分類, 麻酔時間, 手術時間には両群間で有意差はみられなかった (表 1)。手術中の呼気終末炭酸ガス分圧は有意差が見られた (表 1)。また, 正常換気を維

持するときの換気条件は 1 回換気量 10ml/kg で 6~8 回/分であった。

**Figure 1 Demographic Characteristics, Duration of Anesthesia, Duration of Surgery and EtCO<sub>2</sub> during surgery**

	Normocapnia	Hypocapnia
A g e	54.5±12.9	50.3±15.8
H e i g h t	152.1±5.3	158.9±7.4
Weight (kg)	50.9±5.3	55.5±8.4
M a l e : F e m a l e	0 : 8	3 : 5
A S A	: 6, : 2	: 5, : 3
Duration of Anesthesia (minutes)	221.88±19.07	248.25±53.07
Duration of Surgery (minutes)	150.5±27.92	174.75±47.98
EtCO <sub>2</sub> during surgery	33.69±2.15	22.88±0.93*

(\*:Significance between groups(p<0.05)) (mean ± SD)

**Figure 2 Total dose of Propofol, Total infusion time of propofol, Concentration of propofol at the first addition of fentanyl,**

	Normocapnia	Hypocapnia
Total Dose of Propofol (mg)	763.8±159.5	1047.3±405.6
Total Infusion Time of Propofol (minutes)	197.0±31.77	216.1±50.70
Mean Infusion rate of Propofol (mg/kg/hr)	4.64±0.77	5.14±1.44
Concentration of Propofol at the First Addition of Fentanyl (μg/ml)	2.23±0.50	2.18±0.80

(mean ± SD)

表 2 に示すとおり, プロポフォールの総量, 使

用時間，輸液速度，フェンタニル初回追加投与時の推定血中濃度のすべてに群間の有意差はみられなかった。

**Figure3 Total dose of fentanyl, Interval for first additional fentanyl, Mean interval of additional fentanyl, Total dose of additional fentanyl**

	Normocapnia	Hypocapnia
Total Dose of Fentanyl ( $\mu$ g )	191.25 $\pm$ 49.98	211.88 $\pm$ 52.32
Interval for First Additional Fentanyl ( minutes )	55.38 $\pm$ 12.35	72.88 $\pm$ 12.51 *
Mean Interval of Additional Fentanyl ( minutes )	22.5 $\pm$ 14.31	26.89 $\pm$ 17.76
Total Dose of Additional Fentanyl ( $\mu$ g )	90.0 $\pm$ 41.74	104.38 $\pm$ 41.94

(\*:Significance between groups(p<0.05))(mean  $\pm$  SD)

フェンタニルについては，総使用量，平均追加投与間隔，総追加量は両群間において有意差はみられなかった。しかし，執刀前投与から初回追加投与までの時間は過換気群において有意な延長がみられた。

## 考察

Clutton-Brock はボランティアを用いた自発呼吸による一過性過換気の鎮痛効果を報告したが，その作用機序は脳の虚血であるとした。それに対し，Robinson らは，機械換気による過換気の鎮痛効果を検討し，この鎮痛効果は脳の虚血より血液 pH や動脈血  $P_{CO_2}$  が原因と結論づけている。

Dundee は，調節呼吸により術中のチオペンタールの必要量が減少すると報告したが，その必要量の定義はあいまいであり，その基準は論文を読んでも判然としない<sup>4)</sup>。過換気による鎮静薬の術中必要量減少効果の報告<sup>3),4),5)</sup>とは異なり Eisele らのように過換気は吸入麻酔薬の

MACに影響を及ぼさないとする報告もある<sup>6)</sup>。この両者の結果の違いは吸入麻酔薬と静脈麻酔薬の薬理作用が異なるとすれば説明できると考えられる。

過換気の鎮痛効果は，Clutton-Brock 以来，脳の虚血によるとする説が有力であった。しかし，我々の実験では， $P_{aCO_2}$ ：20～30mmHg の範囲でも脊髄後角神経細胞活動の有意な抑制を認め<sup>7)</sup>。そしてこの効果は，ナロキソンにより拮抗されたことから内因性オピオイドの関与が考えられた<sup>8)</sup>。今回の実験の目的は，静脈麻酔下に客観的指標を用いて過換気の麻酔に対する影響を検討すると共に，動物実験で証明されたような軽度の過換気が鎮痛効果をもたらすかどうかを検討することにある。過換気については，Miller の”Anesthesia”を参照して十分に安全と考えられているレベルであるとされる  $P_{aCO_2} > 25$ mmHg のマイルドな過換気<sup>9)</sup>を用い，安全性に留意した。プロポフォールの維持濃度は 2.2  $\mu$ g/ml と両群間に差はなかった。従って，今回の方法による維持濃度の決定は再現性があると考えられる。他の要因に差がないので低炭酸ガス血症群における追加時間の延長は過換気の効果と考えられた。プロポフォールとオピオイドの相互作用については，いくつかの報告が見られる。Vuyk らは，女性の下腹部手術においてプロポフォールとアルフェンタニルは相乗的に作用する，即ち侵害刺激に対してプロポフォールの濃度を減らせばアルフェンタニルの必要量が増加し，逆にプロポフォールを増やせばアルフェンタニルの必要量が減少すると報告した<sup>10)</sup>。また，意識レベルとの関連ではやはり，Vuyk らがアルフェンタニルの併用により意識消失に必要なプロポフォールの量が減少することを報告している<sup>11)</sup>。Kazama らは，手術時の侵害刺激を抑制するのに必要なプロポフォールとフェンタニルの濃度についての isobologram を作成し，フェンタニルとプロポフォールが synergistic に働くと報告している<sup>12)</sup>。Iselin-Chaves らはプロポフォールとオピオイド

の相互作用と BIS の関係について、侵害刺激のない状態ではオピオイドは BIS に影響を与えないが、侵害刺激が加わるときの BIS の上昇を抑制し、結局 BIS 値は侵害刺激の影響を受けるがこの反応はオピオイドの存在あるいはプロポフォールの増量で抑制できると報告している<sup>13)</sup>。したがって今回 BIS を手術中の鎮痛効果の目安としてフェンタニル追加の基準としたことはこの論文から適切であったと考えられる。実際、今回の結果では全例でフェンタニル追加投与により BIS 値の低下が見られ、これはフェンタニルとプロポフォールが synergistic に働くとするこれまでの報告及び Iselin-Chaves らの侵害刺激下での BIS の上昇はオピオイドでも抑制できるとする報告と一致していると考えられた。低炭酸ガス血症群においてフェンタニルの追加時間の延長が見られたことは、過換気による内因性鎮痛機構の発動が静脈麻酔下においても生じるためと考えられた。過去の報告と異なりフェンタニル追加開始後のフェンタニルの量、追加間隔に両群間で差が見られないことは過換気による鎮痛効果が 72 分程度で消失することを意味していると考えられた。ボランティアにおける報告では過換気による鎮痛効果の持続時間についてははっきりした報告はないが、Robinson らは、内臓痛に関連して過換気中は 1 時間以上尿意が見られなかったことを報告している<sup>2)</sup>ことは今回の結果と大きく異なるものではないと考えられる。

Dundee らは、チオペンタール/クラレノ/笑気/酸素による麻酔の維持において過換気によるチオペンタールの必要量の減少が 2 時間以上にわたって続くと報告しているが、その原因としては血液 pH の変化によるチオペンタールの血中濃度の減少抑制を原因としている。Dundee らの結果が、Eisele らの吸入麻酔薬における炭酸ガスの麻酔効果<sup>6)</sup>と結果が違うのは全身麻酔とはいっても静脈麻酔薬と吸入麻酔薬では機序が異なっているためと思われる。今回の結果は、Dundee らの報告とは維持

に使用した麻酔薬がチオペンタールとプロポフォールとまったく異なっていることと、鎮痛効果についての検討であることから単純に比較できないものと思われる。

低炭酸ガス血症群においてフェンタニルの追加時間の延長が見られたことは、過換気による内因性鎮痛機構の発動が静脈麻酔下においても生じるが、時間経過と共に内因性鎮痛物質の枯渇により効果が消失したものと考えられた。

## 参考文献

- 1) Clutton-Brock J. The cerebral effects of overventilation. *Brit J Anaesth.* 29: 111-113, 1957
- 2) Robinson JS, Gray TC. Observations on the cerebral effects of passive hyperventilation. *Brit J Anesth* 33: 62-68, 1961
- 3) Gray TC, Rees GJ. The role of apnoea in anaesthesia for major surgery. *Brit Med J* 2: 891-892, 1952
- 4) Dundee JW. Influence of controlled respiration on dosage of thiopentone and D-tubocurarine chloride required for abdominal surgery. *Brit Med J* 2: 893-896, 1952
- 5) Geddes IC, Gray TC. Hyperventilation for the maintenance of anaesthesia. *The Lancet* 2: 4-6, 1959
- 6) Eisele JH, Eger EI, II, Muallem M. Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. *Anesthesiol* 28(5): 856-865, 1967
- 7) 井手康雄, 田上恵, 長瀬真幸, 花岡一雄, 山村秀夫. 脊髄鎮痛機構における過換気の効果とその作用機序に関する研究(第1報). *麻酔* 42(2): 1776-1782, 1993
- 8) 井手康雄, 花岡一雄, 田上恵, 長瀬真幸, 山村秀夫. 脊髄鎮痛機構における過換気の効果とその作用機序に関する研究—第2報過換気 WDR 細胞活動抑制作用に対するナロキシンの拮抗作用—. *麻酔* 43(3):

- 294-298, 1994
- 9) Drummond JC, Patel PM, Neurosurgical Anesthesia, ANESTHESIA. Miller RD, CHURCHILL LIVINGSTONE, Philadelphia, 1899, 2000
- 10) Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiol* 83: 8-22, 1995
- 11) Vuyk J, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Griever GER, Olofsen E, Bovill JG. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiol* 84: 288-99, 1996
- 12) Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiol* 89:894-906, 1998
- 13) Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PSA. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. *Anesth Analg* 87: 949-55, 1998

# Heterologous $\mu$ -opioid receptor modification by repeated stimulation of $\kappa$ -opioid receptor: Up-regulation of G-protein activation and antinociception

Junaidi Khotib, Minoru Narita, Masami Suzuki, Satoru Ozaki,

Yoshinori Yajima and Tsutomu Suzuki

Department of Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Hoshi University

**Summary:** The present study was designed to investigate the effect of repeated administration of a selective  $\kappa$ -opioid receptor agonist (-)U-50,488H on antinociception and G-protein activation induced by  $\mu$ -opioid receptor agonists in mice. Using the [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S binding assay, we found that repeated administration of (-)U-50,488H caused a significant reduction in the (-)U-50,488H-stimulated G-protein activation. Under these conditions, chronic treatment with (-)U-50,488H exhibited an increase in G-protein activation by the selective  $\mu$ -opioid receptor agonists, endomorphin-1, endomorphin-2 and DAMGO in the mouse thalamus and periaqueductal gray regions. Furthermore, we demonstrated that repeated injection of (-)U-50,488H significantly enhanced the antinociceptive effect induced by  $\mu$ -opioid receptor agonists. These results suggest that repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptors leads to the heterologous up-regulation of  $\mu$ -receptor functions to activate G-proteins, which may be associated with the supersensitivity of  $\mu$ -receptor-mediated antinociception in mice.

## [ Introduction ]

The investigation of mechanisms underlying the  $\kappa$ -opioid receptor-mediated actions has been attracting much research interest because of its functional interaction with the  $\mu$ -opioid receptor throughout the brain and spinal cord<sup>1)</sup>. A growing body of evidence suggests that co-administration of  $\mu$ - with  $\kappa$ -opioid receptor agonists attenuates the unpleasant  $\mu$ -mediated side effects<sup>1-3)</sup>.

Considering the functional interaction between  $\kappa$ - and  $\mu$ -opioid receptors, we hypothesized that the stimulation of both  $\kappa$ - and  $\mu$ -opioid receptors may constitute a preferable approach to the treatment of pain with fewer side

effects. In order to further clarify the interaction between  $\kappa$ - and  $\mu$ -opioid receptors, the present study was then to investigate the effect of chronic treatment with a selective  $\kappa$ -opioid receptor agonist (-)U-50,488H on the  $\mu$ -opioid receptor agonist-induced supraspinal antinociception and G-protein activation in mice.

## [ Materials and methods ]

Male ICR mice were obtained from Tokyo Animal Laboratories, weighing 20-25 g at the beginning of experiments. Animals were housed in groups of 8 in a temperature-controlled room.

They were maintained on a 12 hr light-dark cycle. Food and water were available ad libitum.

### 2.1. Assessment of antinociceptive response

Mice were chronically injected s.c. with (-)-U-50,488H at 20 mg/kg or saline once a day for 7 consecutive days. Two hr after the last injection, all of mice were treated with  $\mu$ -opioid receptor agonists for the antinociceptive assay. The antinociceptive response produced by the  $\mu$ -opioid receptor agonist was evaluated by using the tail-flick test (Muromachi Tail Flick Analgesia Meter Model MK 300B). To prevent tissue damage, we established a 10-sec cut off time. The tail-flick latency was measured both before and after the challenge with  $\mu$ -opioid receptor agonists. Antinociceptive response was calculated as a percentage of maximum possible effect (percentage of antinociception) according to the following formula: % antinociception = (test latency – predrug latency)/(cut off time – predrug latency) x 100%.

### 2.2. Guanosine-5'-o-(3-[<sup>35</sup>S]thio) phosphate

#### ([<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S) binding assay

Mice were repeatedly injected s.c. with (-)-U-50,488H at 20 mg/kg or saline once a day for 7 consecutive days. The animals were decapitated 2 hr after the last injection. For the membrane preparation, the periaqueductal gray and thalamus were rapidly excised at 4 °C. The tissue was homogenized using a Potter-Elvehjem tissue grinder with a Teflon pestle in 20 volumes (w/v) of ice-cold Tris-HCl buffer containing 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub> and 1 mM EGTA. The homogenate was centrifuged at 4 °C for 10 min at 48,000 g. The pellet was resuspended in ice-cold Tris-HCl buffer and centrifuged at 4

for 10 min at 48,000 g. The pellet was resuspended in [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S binding assay buffer containing 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA and 100 mM NaCl and centrifuged at 4 °C for 10 min at 48,000 g. The final pellet was resuspended in [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S binding assay buffer and stored at -70 °C until use. The membrane homogenate (3-8  $\mu$ g protein/assay) was incubated at 25 °C for 2 hr in 1 ml of assay buffer with various concentrations of the agonist, 30  $\mu$ M guanosine-5'-diphosphate (GDP) and 50 pM [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S (specific activity, 1000 Ci/mmol; Amersham, Arlington Heights, IL). The reaction was terminated by the filtration using a Brandel cell harvester (Model M-24, Brandel, MD) and Whatman GF/B glass filters presoaked in 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) and 5 mM MgCl<sub>2</sub> at 4 °C for 2 hr. Filters were then washed three times with 5 ml of an ice-cold Tris-HCl buffer (pH 7.4), transferred to scintillation counting vials containing 0.5 ml of a tissue solubilizer (Soluene-350, Packard Instrument Company, Meriden, CT) and 4 ml of a scintillation cocktail (Hionic Fluor, Packard Instrument Company), equilibrated for 12 hr and the radioactivity in the samples was determined with a liquid scintillation analyser. Non-specific binding was measured in the presence of 10  $\mu$ M unlabeled GTP $\gamma$ S.

### **[ Results and Discussion ]**

In the present study, repeated s.c. injection of a selective  $\kappa$ -opioid receptor agonist (-)-U-50,488H showed a time-dependent decline in the antinociceptive effect, indicating the development of antinociceptive tolerance to

(-)-U-50,488H. We also demonstrated here that repeated administration of (-)-U-50,488H produced a significant reduction in the (-)-U-50,488H-stimulated [<sup>35</sup>S]GTPγS binding in the mouse thalamus. These results suggest that repeated (-)-U-50,488H treatment causes the down-regulation of κ-opioid receptor function to activate G-proteins in the mouse thalamus region. The opioid receptor has been shown to possess the phosphorylation sites regulated by various enzymes including protein kinases<sup>4,5</sup>. Taken together, the present data support the idea that repeated activation of κ-opioid receptors may lead to the phosphorylation of κ-opioid receptors and in turn cause the uncoupling of κ-opioid receptors from G-proteins in the mouse thalamus.

The key finding of the present study is that either endomorphin-1, endomorphin-2 or DAMGO-induced antinociceptive effect was significantly increased by more than 2-fold following chronic (-)-U-50,488H treatment. The ED<sub>50</sub> values of endomorphin-1, endomorphin-2 and DAMGO in mice treated repeatedly with (-)-U-50,488H were significantly reduced. These findings suggest that a functional attenuation of the κ-opioid receptor resulted in a marked potentiation of the supraspinal antinociceptive effect of μ-opioid receptor agonists.

We also demonstrated that repeated s.c. injection with (-)-U-50,488H produced an enhancement of the increased [<sup>35</sup>S]GTPγS binding induced by either endomorphin-1, endomorphin-2 or DAMGO in membrane fractions of the thalamus and periaqueductal gray. Therefore, we propose here that the greater efficacy of μ-opioid receptor-mediated signal transduction in

chronically (-)-U-50,488H-treated mice may result from the heterologous adaptation of μ-opioidergic systems under the condition with the suppression of κ-opioid receptor-dependent actions.

Furthermore, these observations support the idea that further investigation of the mechanisms of adaptive changes resulting from chronic use of opioids may pave the way for new therapeutic strategies for the control of pain.

## References

1. Narita M, Funada M, and Suzuki T (2001) Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther* 89: 1-15.
2. Suzuki T, Narita M, Takahashi Y, Misawa M, and Nagase H (1992) Effects of nor-binalthorphimine on the development of analgesic tolerance to and physical dependence on morphine. *Eur J Pharmacol* 213: 91-97.
3. Narita M, Takahashi Y, Takamori K, Funada M, Suzuki T, Misawa M, Nagase H (1993) Effects of κ-agonist on the antinociception and locomotor enhancing action induced by morphine in mice. *Jpn J Pharmacol* 62: 15-24.
4. Narita M, Mizoguchi H, Narita M, Nagase H, Suzuki T, Tseng LF (2001) Involvement of spinal protein kinase Cγ in the attenuation of opioid μ-receptor-mediated G-protein activation after chronic intrathecal administration of [D-Ala<sup>2</sup>,N-MePhe<sup>4</sup>,Gly-ol<sup>5</sup>] enkephalin. *J Neurosci* 21: 3715-3720.
5. Narita M, Mizoguchi H, Suzuki T, Narita M, Dun NJ, Imai S, Yajima Y, Nagase H, Suzuki T, Tseng LF (2001) Enhanced μ-opioid responses in the spinal cord of mice lacking protein kinase Cγ isoform. *J Biol Chem* 276: 15409-15414.