

総	説
---	---

新たなオピオイド製剤の使用法と オピオイドローテーション

Directions of new Opioid Drugs and Opioid Rotation

丸 山 洋 一

Yoichi MARUYAMA

要 旨

がん性疼痛の管理に用いられる強オピオイドとして従来のモルヒネに加え、フェンタニルパッチとオキシコドン徐放薬が使用可能となった。モルヒネは最も強力な鎮痛効果を有するが代謝産物による副作用が時に問題となる。フェンタニルパッチは副作用が少なく使用しやすい薬剤で、最近急激に使用量が増加している。オキシコドンは生体内利用率が高く副作用が軽いことに加え、薬剤費が安く済む利点があり、今後WHO方式の第2段階から第3段階での使用が増えるものと思われる。

がん患者の疼痛の病態やオピオイド受容体の感受性は様々であり、鎮痛効果が不十分な場合や副作用のコントロールが困難な場合には、強オピオイド製剤の変更（オピオイドローテーション）が有効である。今後さらに新たなオピオイドの発売が予定されており、薬剤の特徴を理解し、患者の病態に合わせて適切に使用する事が重要である。

1987年にWHOより「がんの痛みからの解放」¹⁾が刊行され、次ぐ1988年に日本でも硫酸モルヒネ徐放錠 (MS コンチン[®]) が発売されて以来、本邦におけるがん疼痛治療は飛躍的に変化・改善されてきた。しかし世界的にはWHO方式によってがんの痛みの80~90%がコントロール可能とされているのに対し、本邦での末期状態の患者の除痛率は60~70%にとどまっている²⁾³⁾。その理由として、①オピオイドの使用量が未だ足りない②使用できるオピオイドの種類が少ない③神経障害性疼痛に対する治療法が確立されていない、などの理由があげられている³⁾⁴⁾。

近年フェンタニルの貼付剤であるデュロテップ[®]、塩酸モルヒネの水溶液のオプソ[®]、塩酸オキシコドンの徐放錠のオキシコンチン[®]が相次いで臨床使用可能になり、日本のがん疼痛管理に再び大きな変化が起きつつある。本稿では基本薬であるモルヒネに関する新知見、新たなオピオイド製剤の特性と使用方法、さらにオピオイドローテーションの概念と手法などについて解説したい。

(1) 本邦におけるオピオイド使用の現状

2001年の本邦でのモルヒネの使用量は1,127Kgで、1987年の17倍、1989年の6.1倍と急激に増加しつつあるが、それでも英国の約1/8、米国やオーストラ

リアの1/6で、単位人口当たりでは先進国中最少である²⁾⁵⁾。これに加え使用できる強オピオイドの種類を見ると、モルヒネ・ハイドロモルフォン・オキシコドン・メサドン・フェンタニルの基本薬のうち、ハイドロモルフォンとメサドンは未だ使用できない(表1)。これらの現状からも本邦でのがん疼痛治療が満足できる状態に無いことがうかがえる。逆に本邦では今後も使用可能なオピオイドの種類が増えること、およびその使用量がさらに増加し続けるであろうことが予想される。

表1 がん疼痛に使用されている強オピオイド

薬剤	日本	イギリス	アメリカ	カナダ
Morphine	○	○	○	○
Hydromorphone		○	○	○
Diamorphine		○		
Oxycodone	○	○	○	○
Levorphanol			○	
Methadone	(治験中)	○	○	○
Fentanyl	○	○	○	○

(2) モルヒネの代謝と副作用

数多い強オピオイドの中でも、最も鎮痛作用が強くかつ確実なのはモルヒネであり、がん疼痛治療のゴールドスタンダードと言える。その強力な効力は、硬膜外腔投与やクモ膜下腔投与の場合に特に明

表2 本邦にてがん疼痛治療薬として適応のある主なオピオイドの剤型（文献6より引用、一部改変）

	速効薬	徐放薬	注射薬	坐剤	貼付剤
Morphine	○	○	○	○	—
Codeine	○	—	—	—	—
Pentazocine	○	—	○	—	—
Butorphanol	—	—	○	—	—
Buprenorphine	(治験中)	—	○	○	(治験中止)
Tramadol	(治験中)	—	○	—	—
Fentanyl	(治験中)	—	○	—	○
Oxycodone	(治験中)	○	○	—	—
Pethidine	○	—	○	—	—

表3 モルヒネの代謝産物の生理活性（文献14より引用、一部改変）

M-6-G	M-3-G
オピオイド受容体に結合	オピオイド受容体に結合せず
鎮痛作用あり	鎮痛作用なし
眠気	痙攣
鎮静	興奮
呼吸抑制	痛覚過敏
嘔気・嘔吐	せん妄・幻覚

表4 オピオイド受容体の種類と作用（文献29より引用、一部改変）

受容体	作用・効果
μ_1	上位中枢での鎮痛・多幸福感・縮瞳・徐脈・低体温・尿閉・嘔気・嘔吐・掻痒感
μ_2	脊髄での鎮痛・消化管運動抑制・便秘・鎮静・呼吸抑制・身体依存・鎮咳
κ	鎮痛・鎮静・縮瞳・身体違和感・呼吸抑制・利尿・鎮咳
δ	鎮痛・呼吸抑制・身体依存・便秘・尿閉

瞭であり、極微量の投与でもきわめて強力な鎮痛効果を発現する。使用できる製剤も、経口速効薬・徐放薬・坐剤・注射薬と全て揃っているのはモルヒネだけである⁶⁾（表2）。2003年に発売された塩酸モルヒネ水溶液製剤（オプソ[®]）は、従来院内製剤として使用されていたモルヒネ水と同じ組成だが、処方容易であること・濃度が一定であること・長期間の保存が可能であることなどの利点がある。

モルヒネの物理的特性として、水溶性は非常に高い一方、脂溶性が低い。その結果組織（特に中枢神経系）への移行が悪いこと、また経口投与の場合肝での初回通過効果（代謝）を受け易く、生物学的利用率が20～30%と低いこと、などの欠点がある。主な代謝産物であるM-6-G（morphine-6-glucuronide）とM-3-G（morphine-3-glucuronide）の血中濃度はモルヒネの数倍となり、モルヒネより強い生理活性を発現してこれがモルヒネの中枢性副作用の主な原因となる⁷⁾（表3）。強い鎮静（傾眠傾向）やせん妄（幻覚・混乱）などは大量のモルヒネを長期間投与し続けた場合や、腎機能が低下した患者に生じ易く、そのような場合には投与径路の変更もしくはオピオイドローテーションが必要となる⁶⁾⁸⁾⁹⁾。

モルヒネの持続皮下注や持続静注は経口投与の1/2～1/3の投与量で同等の鎮痛効果を発揮

し、投与量が少量で済む分だけ有害な代謝産物の生産は少なく、さらに消化管系の副作用も経口投与に比べて軽くなる。モルヒネの経口投与がうまく行かない場合、安易に他のオピオイド製剤に変更するのではなく、これらの投与ルートをまず考慮すべきである。当院では持続静注の頻度は非常に高い一方で、持続皮下注の応用は極めて少ない。病院の性格上、仕方ない面もあろうが、末期状態での化学療法・輸液の考え方の問題も含め今後の検討課題と言えよう。

（3）フェンタニルパッチの特徴と使い方

フェンタニルは脂溶性が非常に高い（モルヒネの500倍）ことから、中枢への移行が良好で、低い血中濃度でも高い脳内濃度が得られる。これに加えオピオイド受容体のうち、 μ_1 受容体作動性が特異的に高いことも便秘（ μ_2 作用）などの末梢性の副作用が出にくい原因となっている¹⁰⁾（表4）。また有意な生理活性を示す代謝産物は無く、腎機能低下患者でも安全に使用できる¹⁰⁾。

フェンタニルは皮膚浸透性がモルヒネの43倍と高く、経皮投与や口腔粘膜投与に適する一方、代謝が速すぎて通常の経口投与には適さない。従来から使用されていた注射薬はがん性疼痛には保険適応が無

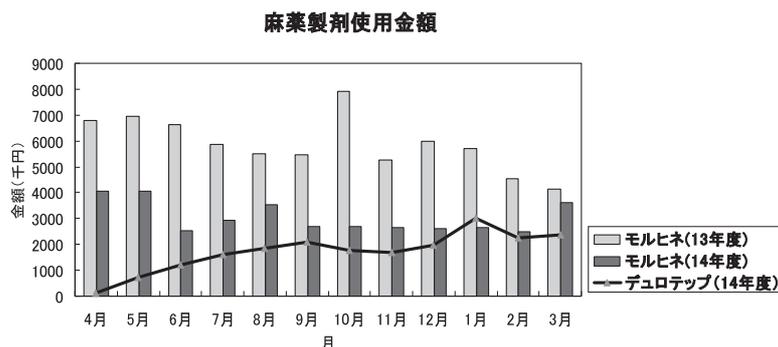


図1 当院におけるモルヒネとフェンタニルパッチの使用量の推移 (当院薬剤部統計より)

表5 フェンタニルパッチから放出されるフェンタニル量

デュロテップパッチの種類	放出速度	1日量
2.5mg	25 μ g/hr	0.6mg/日
5 mg	50 μ g/hr	1.2mg/日
7.5mg	75 μ g/hr	1.8mg/日
10mg	100 μ g/hr	2.4mg/日

表6 経口モルヒネからデュロテップパッチへの3種類の換算表

パッチ用量	1 : 150 (安全優先)	1 : 100 (実際の)	1 : 70 (同等の効果)
2.5mg	MSC 45~134mg	30~89mg	20~59mg
5 mg	135~224mg	90~149mg	60~99mg
7.5mg	225~314mg	150~209mg	100~149mg
10mg	315~404mg	210~279mg	150~199mg

表7 代表的なオピオイド製剤の薬剤費比較

同じ鎮痛効果が得られる用量		1日薬剤費
MSコンチン (10mg錠)	4 T	1078.8円
カディアン (20mgカプセル)	2 C	1147.6円
アンペック坐剤 (10mg)	3 ケ	1020.9円
塩酸モルヒネ注射液 (10mg)	2 A	670.0円
オプソ内服液 (10mg)	4 包	970.0円
オキシコンチン (10mg) 2 T, (5 mg) 2 T		884.8円
デュロテップ 2.5mg	1 枚 / 3 日	1206.2円

かったが、2001年に発売された経皮投与剤 (デュロテップ[®]) は、その使い易さが認識されるにつれ、当院でもがん疼痛治療薬の選択に劇的な変化をもたらしている (図1)。

フェンタニルパッチは消化管系の副作用や眠気などの中枢性の副作用が軽く、使用しやすい鎮痛薬と言えるが、鎮痛効果の強さ (鎮痛の質) はモルヒネには及ばない。モルヒネ製剤から初めてフェンタニルパッチに変更するに当たっては、多少の知識と注意が必要となる。パッチから皮膚を通して吸収されるフェンタニル量の目安を表5に、経口モルヒネからフェンタニルパッチへの換算法を表6に示した。使用開始時には通常1 : 150の安全な換算法もしくはは

1 : 100の実際的な換算法が推奨されるが、患者によってはこの量では効果が不足で、最終的には1 : 70の換算によるパッチ容量が必要となることも多い¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ (表6)。またフェンタニルパッチは72時間効果が持続し、3日毎の貼り替えで良いとされているが、20~30%の患者では2日に1回の交換が必要になるという¹⁴⁾。このように比較的高用量のフェンタニルパッチを用いると、モルヒネ製剤に比較してかなり割高になることから (表7)、安易な変更や増量は避けるべきであろう。また本邦では現在フェンタニルの速効製剤が無く、突出痛にはモルヒネ水にて対処せざるを得ない。速効薬の口腔粘膜吸収剤は現在治験中である。

(4) オキシコドンの特徴と使用法

オキシコドンは、モルヒネのC3位のOH基をOCH₃に、C6位のOH基をOに変えることにより肝でのグルクロン酸抱合を受け難くさせた半合成アヘンアルカロイドである。その結果生物学的利用率は経口投与で60%、非経口投与で87%とモルヒネに比べ高い¹⁵⁾。 μ 受容体への親和性はモルヒネの1/10~1/14程度であるが、弱い κ 作動薬としての性質も有する。薬理的には弱オピオイドに分類されることもあるが、臨床的には用量の上限(天井効果)は無く、強オピオイドとして扱われる。 μ 作動薬としての効力はモルヒネより弱い一方で経口投与での利用率が高いことから、経口オキシコドンの20mgが経口モルヒネの30mgと同等の鎮痛効果を有する(1:1.5)¹⁶⁾。静注では利用率にそれほど差が無いため、逆にモルヒネの2~3倍の用量が必要である¹⁶⁾¹⁷⁾。有意な薬理活性を有する代謝産物は無い。

オキシコドンが本邦で今後どの程度浸透するかは今のところ不透明だが、WHOがん疼痛ガイドラインではメサドンと共に代表的なモルヒネの代替薬として位置付けられている。さらに米国の疼痛学会では中等度の痛みと高度な痛みの両方に使用できるオピオイドとされており¹⁸⁾、米国での使用量はモルヒネの1.6倍を超えているという。その大きな理由として、薬剤費がより安価なことが挙げられていることにも注目すべきである¹⁹⁾。

本邦では従来オキシコドンの注射薬がヒドロコタルニン(オピオイドの一種)との合剤の剤型で発売されていた(パビナル)が、がん疼痛治療薬として使用されることは稀であった。2003年に塩酸オキシコドンの徐放剤(オキシコンチン[®])が臨床使用可能になり、今後当院にてどのように使用されてゆくか興味深いものがある。モルヒネより優れている点として、①徐放剤ながら効果発現が約1時間と速く、初期導入が容易である②せん妄・幻覚・かゆみの副作用がモルヒネより少ない③便秘・眠気の頻度はモルヒネとあまり変わらないが症状は軽い④活性代謝産物が無く、腎機能が低下した患者でも安全に使用できる⑤麻薬としての負のイメージが患者に無く処方し易い、などが挙げられよう^{16)~19)}。無論モルヒネより安価で済むことも包括医療の適応を受ける施設では大きなメリットであろう。さらに現在WHO方式の第2段階に用いられる弱オピオイドとしてリン酸コデインがあるものの、処方・調剤の煩雑さから使用頻度はさほど多くは無い。したがってこれに替わりオキシコドンがWHO方式の第2段階から第3段階にかけて使用されてゆく可能性は高い¹⁸⁾。特にオキシコンチン[®]には5mgの錠剤があり、オピオイドの導入に適しているものと思われる(図2)。

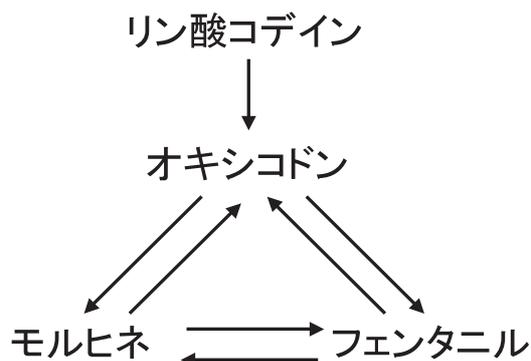


図2 オピオイド・ローテーション

(5) 今後発売が予定されているオピオイド

がん疼痛治療薬として理想的なオピオイドに求められる条件として、①作用発現が速やかで適切な作用時間を持つ②薬物動態が予測可能③有意な活性をもつ代謝産物が無い④用量設定が容易⑤副作用が少ない、などがあげられよう⁹⁾。これらの条件をある程度満たし、本邦で治験が進行中のオピオイドには、先に触れたフェンタニルの口腔粘膜吸収剤(速効薬)の他に、Methadone(メサドン)とTramadol(トラマドール)がある。

【メサドン】

メサドンはモルヒネと同等の μ 受容体親和性を持つ強オピオイドで、生体内利用率が85%と良好で、しかも安価なことから、欧米ではオピオイドローテーションに用いる代表的な薬剤である²⁰⁾。またオピオイド受容体に対する作用の他に、脊髄でのNMDA受容体拮抗作用をも有していることが特徴で²¹⁾²²⁾、ケタミンなどと同様、神経障害性疼痛(neuropathic pain)にも有効とされている(後述)。欧米でのモルヒネ代替薬としての評価は高く、本邦でも早期の臨床使用が期待される。

【トラマドール】

トラマドールはモルヒネの1/6000の μ 受容体親和性と、さらに弱い δ ・ κ アゴニスト作用を有し、弱オピオイドに分類される薬剤である。このようなオピオイド受容体への作用とは別に、ノルアドレナリンの再取り込み抑制作用とセロトニン分泌刺激作用を有するのが特徴であり、これは鎮痛補助薬として用いられる抗うつ薬と類似の作用機序により、脳幹部から脊髄に至る下行性抑制系を活性化して鎮痛をもたらす可能性を示唆している。生体内利用率は70%と高く、経口投与に適しており、作用時間は4~6時間である¹⁶⁾²³⁾。がん疼痛のほか帯状疱疹後神経痛などの慢性難治性疼痛に有効という。コデインの代替薬としてWHO方式第2段階からの使用が期待される。徐放剤の治験が進行中である。

(6) NMDA受容体と神経障害性疼痛

先にメサドンがNMDA受容体拮抗作用を有することに触れたが、このことについて少し詳しく解説してみたい。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体は、脊髄における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の1つで、痛覚の可塑性(記憶・修飾)に大きく関与している。すなわち単純な痛覚刺激の情報はAMPA受容体を介して伝達されるのに対し、炎症やがんにより持続的に侵襲刺激が加えられるとNMDA受容体が作動し、痛覚過敏や自発痛などの病的疼痛が形成・維持される²⁴⁾。がんの場合には神経障害性疼痛がこれに相当する。このような病態が形成されると、モルヒネなどのオピオイドの効果は限られるだけでなく、耐性をも形成し易くなるという。従って効果的なNMDA受容体拮抗薬の開発が期待されるが、現在臨床的に使用されているのはケタミンのみである。ケタミンは静脈麻酔薬として世界中で広く使用されている薬剤で、麻酔に使用される量の1/10程度の少量(100~400mg/日)を持続静注もしくは持続皮下注することにより、意識レベルに変化を来たすことなく神経障害性疼痛を緩和できる²⁵⁾。ただしケタミンの経口薬は市販されておらず、また院内製剤で作成しても保険適応の問題があり、全ての患者に簡便に投与できる薬剤とは言い難い。

(7) オピオイドローテーション(図2)

モルヒネの経口投与では、10~30%の患者で強い副作用か不十分な除痛、もしくはその両者のために疼痛コントロールがうまく行かないとされている。そのような場合、モルヒネの投与径路を変更したり異なるオピオイドに変更すると、良好な除痛が得られることは臨床的にしばしば経験する。

オピオイドローテーションの考え方が注目されたのは、モルヒネの長期大量投与で神経興奮性の副作用(ミオクローヌス・せん妄など)が著明な患者においては、オピオイドの変更が良い結果をもたらすことが報告されたことに始まる²⁶⁾。その後モルヒネ代謝産物の毒性が注目されるとともにオピオイドローテーションの意義が薬理学的にも認められ²⁷⁾²⁸⁾、がん疼痛管理の一般的手法となった。

オピオイドローテーションとは、非がん性あるいはがん性疼痛患者に強力なオピオイドを使用した際、副作用が制御不能、あるいは増量によっても鎮痛効果が不十分、もしくはその両者が存在する場合、他の強力なオピオイドに切り替えることを言う⁹⁾¹⁷⁾。薬理学的にはオピオイド受容体に対する作用点と活性代謝産物の変化することで、より良好な鎮痛効果が得られるとともに副作用が軽減すると考えられる。同じオピオイドとはいえ、各種オピオ

イドの作用や副作用は同じではない。その理由は、複雑なオピオイド受容体への作用点やその強度がそれぞれ異なり、また代謝産物の作用も異なっており、さらには同一の患者においてもオピオイドに対する感受性が刻々と変化しているためである。従ってどのオピオイドが適切であるかは個々の患者とその時の病態によって異なり、予測は困難である⁹⁾。同じ患者でも一時的に他のオピオイドに変更すると、再び元のオピオイドに戻した場合、少量でも有効になったり嘔気などの副作用が消失したりすることも多い。オピオイドの切り替えを必要とする理由として、次のような状態があげられる。

- ①増量しても疼痛コントロールが不良
- ②副作用のコントロールが困難
- ③使用量(薬剤費)を減らしたい
- ④オピオイドの毒性を避けたい
- ⑤尿排泄の代謝産物の蓄積を避けたい

【モルヒネとフェンタニルパッチ間の変更】

モルヒネによる疼痛コントロールが、嘔気や便秘、眠気などの副作用が強くて思うように増量できない場合に、フェンタニルパッチへの切り替えが頻用されている。またモルヒネ持続皮下注や持続静注で良くコントロールされている患者でも、より侵襲の少ないフェンタニルパッチに変更されることも多い。投与量の換算の目安については表6に示したが、初回の変更にあたっては、重篤な副作用(呼吸抑制・昏睡など)を絶対避ける意味からも、150:1の安全な換算もしくは100:1の実用的な換算に従って開始し、必要に応じて70:1の同等効果の換算に近づけて行くべきであろう。最初から70:1の換算を採用することは危険である。またパッチを貼付してからフェンタニルの効果が発現するまで12~16時間、さらに血中濃度が安定するまで24~36時間必要とすることから、その間モルヒネ投与を継続する必要がある。初期には下痢などのモルヒネの退薬徴候も起こりうる。

逆にフェンタニルパッチからモルヒネへの変更にあたっては、表6の換算表の意味が全く逆になる。すなわち70:1の換算が最も安全であり、150:1ではモルヒネが過量となる危険性が高くなる。薬剤費の面から見るとフェンタニルパッチは高くつき、オピオイドローテーションでの有用性はオキシコドンやメサドンに比較すると劣る。

【モルヒネ注とフェンタニル注の間の変更】

モルヒネの持続皮下注や持続静注は、経口投与に比して消化管系の副作用は少ないが、それでも嘔気などのコントロールに難渋することがある。その場合、フェンタニルの注射薬が良く用いられる。フェ

ンタニルの鎮痛効果はモルヒネの80~100倍で、フェンタニル0.1mgとモルヒネの10mgが同等の効果とされているが、フェンタニルの作用時間が短いため、1日量としてはこれでは不足となることが多い。従って安全性を重視してモルヒネ10mg:フェンタニル0.1mgで開始し、様子を観ながら10mg:0.15~0.2mgに増量するのが実用的である¹⁷⁾。さらにフェンタニル持続皮下注・持続静注からパッチに変更する場合には、フェンタニルパッチ用量の約1/4が1日の吸収量となることを考慮する。例えば2.5mgのフェンタニルパッチは0.6mg/日の持続皮下注の効果にほぼ等しくなる。

【モルヒネからオキシコドンへの変更】

オキシコドンはその副作用の少なさ、生体内利用率の高さ、薬剤費の安さなどからWHO方式第2段階から第3段階にかけての使用が推奨されている¹⁸⁾。腎不全患者やモルヒネによる副作用、特にせん妄や幻覚、かゆみ、眠気などが強い場合には、オキシコドンへの変更が第一選択となる¹⁹⁾。

同等の効果を現す経口モルヒネ量と経口オキシコドン量の比は、2:1~1.5との報告が多い^{16)~19)}。従って経口モルヒネから経口オキシコドンに変更する場合には、安全性を重視して、2:1から開始して、様子を観ながら2:1.5程度まで増量するのが実際的といえよう。逆に経口オキシコドンから経口モルヒネに変更する場合には、1:1~1.5から開始して1:1.5~2程度まで様子を観ながら増量するのが安全である。

【オキシコドンとフェンタニル間の変更】

現在のところオキシコドンは発売されて間もなく、このような変更の機会は少ないが、オキシコドンがWHO方式第2段階から使用されるようになると、当然増加するものと思われる。またQOL面を考えると、入浴を毎日希望する患者では皮膚貼付剤より経口投与が望ましく、フェンタニルパッチからオキシコドンに変更する機会も増加しよう。

オキシコドンとフェンタニルの変更し際には、その間にモルヒネの用量に換算する作業が必要となる¹⁷⁾。ただオキシコドン:モルヒネ間、フェンタニル:モルヒネ間ともにその換算比に若干の幅があるため、どの換算比を採用するかによって用量に大きな差が生じる。従って最初の変更し際には、あくまで安全性を重視した換算比を採用し、様子を観ながら増量するのが基本となる。例えばオキシコドン[®]80mg/日をデュロテップ[®]に変更する場合には、まずモルヒネ:オキシコドン比が2:1~1.5であることからモルヒネ用量120mg/日に換算する。次にフェンタニルパッチへの実際的な換算比1:100に

従って5mgのデュロテップ[®]にて開始することとなる。その後様子を観ながら次第に増量すればよい。逆に5mgのデュロテップ[®]からオキシコドンに変更する場合には、60mg程度のオキシコドンから開始したほうが安全である。

以上、新たなオピオイド製剤の使用法およびオピオイドローテーションの考え方と手法について概説した。これを簡単に図示すると、今後のオピオイドの使用方針は図2の如くに変化して行くものと思われる。ただし、あくまで鎮痛効果が最も強力で確実なのはモルヒネであり、安易に他のオピオイドに変更する前にモルヒネの副作用対策や投与経路の変更を工夫し、十分量のモルヒネ投与を心がけることが基本である⁶⁾ことを強調してこの稿を終わりたい。

参考文献

- 1) 世界保健機関編(武田文和・訳):がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法—.東京,金原出版,1987.
- 2) 日本緩和医療学会・がん疼痛治療ガイドライン作製委員会編:Evidence-based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン.東京,真興交易医書出版部,2000.
- 3) 平賀一陽:本邦における癌性疼痛管理の現状と今後の展望.ペインクリニック20:479-484,1999.
- 4) 平賀一陽:がん疼痛の治療(2)鎮痛薬によるがん疼痛の治療.日本医事新報4051:7-14,2001.
- 5) 厚生労働省医薬局:日本のモルヒネ消費量の推移.
URL:<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/01/s0120-7a.html>
- 6) 加藤佳子,加藤滉:オピオイドローテーション—癌疼痛治療における役割—.総合臨床52:2353-2357,2003.
- 7) 太田孝一,樽見葉子,前野宏,他:終末期がん患者における血中モルヒネ及びモルヒネ代謝産物濃度の検討.ペインクリニック22:1409-1411,2001.
- 8) 太田孝一:オピオイドローテーション.ペインクリニック23:397-401,2002.
- 9) 有田英子,花岡一雄:オピオイド・ローテーション.ペインクリニック23:919-927,2002.
- 10) Narita M,Imai S,Itou Y,et al:Possible involvement of mu1-opioid receptors in the fentanyl- or morphine-induced antinociceptions at supraspinal and spinal sites.Life Sci.70:2341-2354,2002.
- 11) 恒藤暁:がん疼痛治療の動向—新しい貼付型オピオイド鎮痛薬フェンタニルパッチ—.ペインクリニック23:1095-1101,2002.
- 12) 服部政治,野口隆之:オピオイド・ローテーションにおけるフェンタニル貼付剤(デュロテップ[®])の使用法.ペインクリニック24:533-539,2003.
- 13) 樋口比登美,梅田恵,篠田淳子,他:フェンタニルパッチの使用経験.ペインクリニック24:829-832,2003.
- 14) 日野亜希,花岡一雄:フェンタニルパッチ(デュロテッ

- プ®). ペインクリニック 23 : 1001 - 1003, 2002.
- 15) Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al : The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 33:617-621,1992.
- 16) 飯田宏樹, 柳館富美 : 新しい鎮痛薬. ペインクリニック 23 : 1685 - 1666, 2002.
- 17) 丸山一男, 横地歩, 宇都宮博文 : モルヒネ・フェンタニルパッチ・オキシコドンを用いたオピオイドローテーション. ペインクリニック 24 : 1257 - 1265.
- 18) II-B.Opioid analgesics. (Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain, 4th ed) .Glenview IL,American Pain Society,1999,13-16.
- 19) 細川豊史 : オキシコドン : 塩酸オキシコドン徐放錠 (オキシコンチン錠?). ペインクリニック 24 : 1427 - 1430, 2003.
- 20) 樽見葉子, Sharon Watanabe : メサドン〜がん疼痛緩和へのモルヒネ代替薬としての可能性〜. 緩和医療学 2 : 182 - 190, 2000.
- 21) Morley JS : Opioid rotation:does it have a role? *Palliat Med* 12:464-466,1998.
- 22) 緩和ケア通信.
URL:<http://www.kato-namiki.or.jp/kanwatusin/kanwa6.html>
- 23) 加藤実 : 弱オピオイド. ペインクリニック 23 : 1627 - 1632.
- 24) 加藤英明, 成田年, 鈴木勉 : 鎮痛薬としてのケタミンの有用性. ペインクリニック 24 : 477 - 483, 2003.
- 25) 合田由紀子 : ケタミンのモルヒネ鎮痛への影響・臨床の立場から : ペインクリニック 24 : 484 - 492, 2003.
- 26) Bruere E, Franco JJ, Maltoni M et al : Changing Pattern of Agitated Impaired Mental Status in Patients with Advanced Cancer: Association with Cognitive Monitoring, Hydration and Opioid Rotation. *J Pain Symptom Manage* 10:287-291,1995.
- 27) Ashby MA, Martin P, Jackson KA: Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust* 170:68-71,1999.
- 28) De Stoutz ND, Bruere E, Suarez-Almazor M: Opioid Rotation for Toxicity Reduction in Terminal Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*:378-384,1995.
- 29) 亀井淳三 : オピオイドの基礎知識①特徴および作用メカニズム. オピオイドのすべて. 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会 (編) : ミクス社, 東京, pp25-36, 1999.