

## [原著論文]

フェンタニルパッチ投与における  
血清アルブミン値モニタリングの有用性

岡澤美貴子 折井 孝男

NTT 東日本関東病院薬剤部

(2008年7月14日受理)

**【要旨】** フェンタニルパッチ (以下 FP) は経口摂取困難な患者に投与可能な製剤であり, 対象となる患者には栄養状態不良となるケースもみられる。しかし, FP で十分な疼痛緩和が得られず, オピオイドローテーション, 投与経路の変更により疼痛コントロールが改善されることがある。そこで, 本研究では栄養状態の指標として血清アルブミン (以下 Alb) 値を用い, NTT 東日本関東病院で 2006 年 1 月から 2006 年 12 月に FP が処方された患者 50 名を対象とし, 栄養状態と疼痛コントロールの関連性について検討した。対象患者を栄養状態良好群と不良群に分類し, 両群間の疼痛コントロールの良, 不良について比較した。その結果, 栄養状態良好群は不良群に比較し, 有意に疼痛コントロール良好の患者が多かった ( $p < 0.001$ )。このことから, 栄養状態不良の患者は, 良好の患者に比べて FP による疼痛コントロールが困難であることが示された。

**キーワード:** フェンタニルパッチ, 栄養, 血清アルブミン, 疼痛コントロール

## 緒 言

フェンタニルパッチ (以下, FP) は経皮吸収型製剤であり, 経口摂取困難な患者, 高用量のオピオイド鎮痛薬 (以下, オピオイド) を必要とする患者に投与される場合が多い。多くの患者が FP により高用量のオピオイドの経皮投与が可能となり, 在宅での疼痛管理が可能となった。しかし, 患者の中には FP 投与開始時に十分な疼痛緩和が得られず, オピオイドローテーションや投与経路の変更により, 良好な疼痛コントロールが可能となることがある。また, 病状の変化とともに FP での疼痛コントロールが困難となり救急受診する患者もみられる。FP による疼痛コントロールが可能である期間の予測は困難であり, FP による疼痛コントロールの可否, 投与量の妥当性については患者の痛みの訴えによらざるを得ない。さらに, 医療スタッフによる客観的な評価方法, 副作用を未然に防ぐ方法は未だ確立されていない。

本研究では, FP 投与中に疼痛コントロールが不良となった患者の一部に, 食事摂取量の低下がみられることに着目した。そこで, 栄養状態と疼痛コントロールとの関係について検討する必要があると考えた。

栄養状態の評価については近年重視されているものの, 十分であるとはいえない。栄養状態の指標として血清総蛋白値 (以下, 血清 TP 値), 血清アルブミン値 (以下, 血清 Alb 値), 血清プレアルブミン値, 血清トランスフェリン

値, 血清レチノール結合蛋白値等が知られている。しかし, 一般的に高頻度で測定されているのは血清 TP 値や血清 Alb 値である。血清 TP 値は血清 Alb 値の低下を血清グロブリン値の上昇がマスクすることがあるため, 栄養指標としては他の指標に比べ劣ることが知られている<sup>1)</sup>。さらに, Alb は消失半減期が 20 日前後と長く, 短期の栄養指標とはなりえない。

しかし, 現在の保険診療の枠組みの中では短期の栄養指標となる血清プレアルブミン値等を頻回に測定するのは困難であり, 実際の臨床現場では簡便な栄養指標として血清 Alb 値が利用されている。そこで, 本研究では, 血清 Alb 値を栄養状態の指標とし, FP による疼痛コントロールとの関連について検討した。

## 方 法

対象は, NTT 東日本関東病院 (以下, 当院) において 2006 年 1 月から 2006 年 12 月に FP が処方された患者 50 名 (男性: 33 名, 女性: 17 名) とした。年齢は  $68 \pm 11$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差) であった。調査はカルテから後ろ向き調査で血清 Alb 値, 疼痛コントロール状況を示す記録を抽出した。

調査内容は患者の栄養状態, FP による疼痛コントロールの評価とした。本研究では血清 Alb 値が, FP の疼痛コントロールの良, 不良を予測できる因子となりうるかどうかについて検討した。血清 Alb 値は肝機能, 腎機能障害により影響を受けることから, FP 投与開始時に, 生化学検査で肝機能, 腎機能に異常が認められた患者を除外した。肝機能, 腎機能に異常がない場合, 血清 Alb 値 3.5g/

dl以下であれば栄養状態が低下している可能性が高いといわれている<sup>1)</sup>。そこで、血清Alb値3.5g/dl以上を栄養状態良好群、3.5g/dl未満を栄養状態不良群と定義した。疼痛コントロールの評価は、Verbal Rating Scale (以下、VRS)、カルテの疼痛状況に関する記載からECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) の低下がないと推測でき、患者が疼痛を自覚していない場合と疼痛を自覚していても苦痛でないとして表現した場合を疼痛コントロール良好とした。FP投与開始後、PS (Performance Status) が低下したと推測できる場合と患者が疼痛による苦痛を自覚した場合を疼痛コントロール不良とした。転院、意識レベル低下等の理由により、疼痛の状態を評価するためのデータが不十分である場合を判定不可とした。両群間の疼痛コントロールの比較についてはMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

さらに、FP投与開始時に栄養状態良好群で、疼痛コントロール良好患者が、疼痛コントロール不良となりFPの投与が中止となる前の約2カ月間、血清Alb値の変動を観察し、疼痛コントロールの関係について検討した。また、FP投与開始時に疼痛コントロール不良群で、FPによる疼痛コントロールが困難であると判断され塩酸モルヒネ持続注射 (持続皮下注射または持続点滴) に変更された患者について、疼痛改善の有無を調査し、治療経過と薬物療法について評価した。

## 結 果

対象患者50名の癌種の内訳は肺癌8名、食道癌7名、胃癌5名、大腸癌5名等であった (表1)。対象患者50名中47名 (94%) は、FP投与開始時に血清Alb値が測定されていた。47名中32名 (68%) は血液検査で肝機能、

腎機能が正常であり、異常が認められた15名 (32%) は除外した。32名中10名 (31%) は栄養状態良好群、22名 (69%) は栄養状態不良群に分類された (図1)。

FP開始後、疼痛コントロール良好であった患者は栄養状態良好群10名中9名 (90%)、栄養状態不良群22名中10名 (45%) であった (図2)。栄養状態良好群は栄養状態不良群と比較して、有意に疼痛コントロール良好の患者が多かった ( $p < 0.001$ )。

FP開始時に栄養状態良好群で疼痛コントロールが良好であった9名の経過について調査した結果では、1名が化学療法を併用しながら4年以上継続してFPを使用、1名が化学療法により疼痛が改善しFP投与を中止、7名が病状の悪化により疼痛コントロールが困難となっていた。FP開始時栄養状態良好で、疼痛コントロールが良好であった2名中1名は化学療法後に血清Alb値が2.4g/dlまで一時的に低下したエピソードを除けば、血清Alb値が4.0g/dl以上に維持されていた。ほか1名が化学療法による疼痛改善までの間、血清Alb値を測定したのは1回の

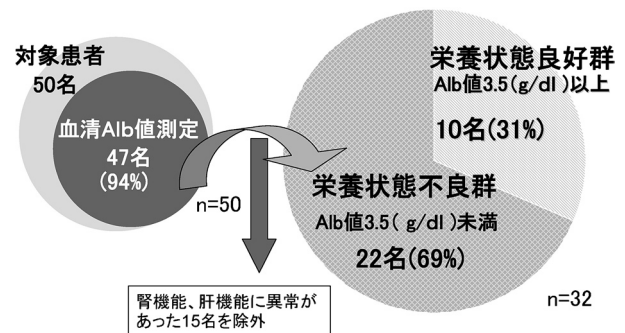


図1 対象患者の血清Alb値。対象患者50名中47名 (94%) は血清Alb値が測定されていた。47名中32名 (68%) は肝機能、腎機能に異常がみられず、血清Alb値が栄養状態を反映していると考えられた。32名中10名 (31%) が血清Alb値3.5g/dl以上で栄養状態が良好、22名 (69%) が血清Alb値3.5g/dl未満で栄養状態が不良であると推察された。

癌種	人数 (名)
血液癌	
多発性骨髄腫	3
悪性リンパ腫	2
固形癌	
肺癌	8
食道癌	7
胃癌	5
大腸癌	5
乳癌	4
膵臓癌	4
肝臓癌	4
膀胱癌	2
十二指腸癌	1
胆管癌	1
前立腺癌	1
腎盂癌	1
子宮頸癌	1
原発不明癌	1

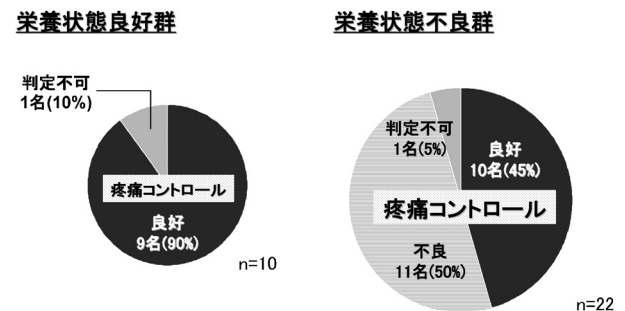


図2 栄養状態良好群と不良群の疼痛コントロール。栄養状態不良群では栄養状態良好群に比べ、疼痛コントロール良好である患者の割合が少なく、疼痛コントロールが困難であることが示された。

みであり、血清 Alb 値の変動を調査することはできなかった。FP 投与中に疼痛コントロールが困難となった7名の、FP 投与中止時の血清 Alb 値はすべて 3.5g/dl 未満 (2.0 ~ 2.9g/dl) であった (図3)。この7名中6名の患者では血清 Alb 値が頻回に測定されていたため、変動を調査することができた (図4)。この6名の患者では、疼痛コン

トロールが困難となり FP が中止になる前2カ月間に血清 Alb 値が絶対値で 0.3 ~ 2.0 の低下を示した。特に A2 ~ A6 の5名の患者では、FP 中止前2カ月間の血清 Alb 値の低下率が約 20%と著明な低下を認めた。

FP 開始時に栄養状態不良群で疼痛コントロール不良であった11名中、6名 (55%) が FP による疼痛コントロールが困難と判断され、塩酸モルヒネ持続注射に変更された

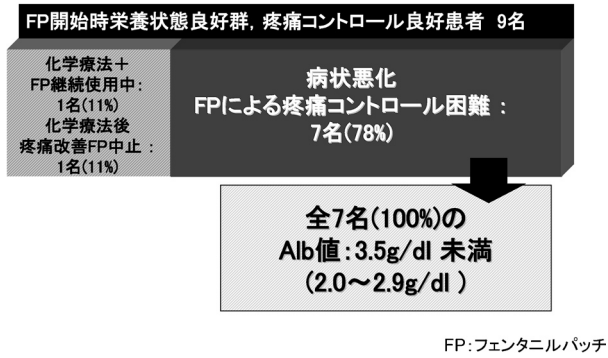


図3 FP 開始時栄養状態良好群、疼痛コントロール良好患者の経過。栄養状態良好、疼痛コントロール良好の患者9名中、1名 (11%) が化学療法を併用しながら FP を継続使用中、1名 (11%) が化学療法により疼痛が改善し FP の使用を中止、7名 (78%) が病状の悪化に伴い疼痛コントロールが困難となった。

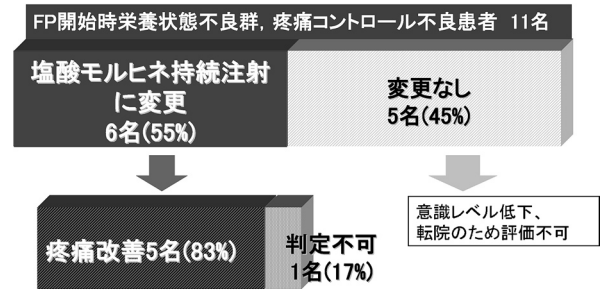
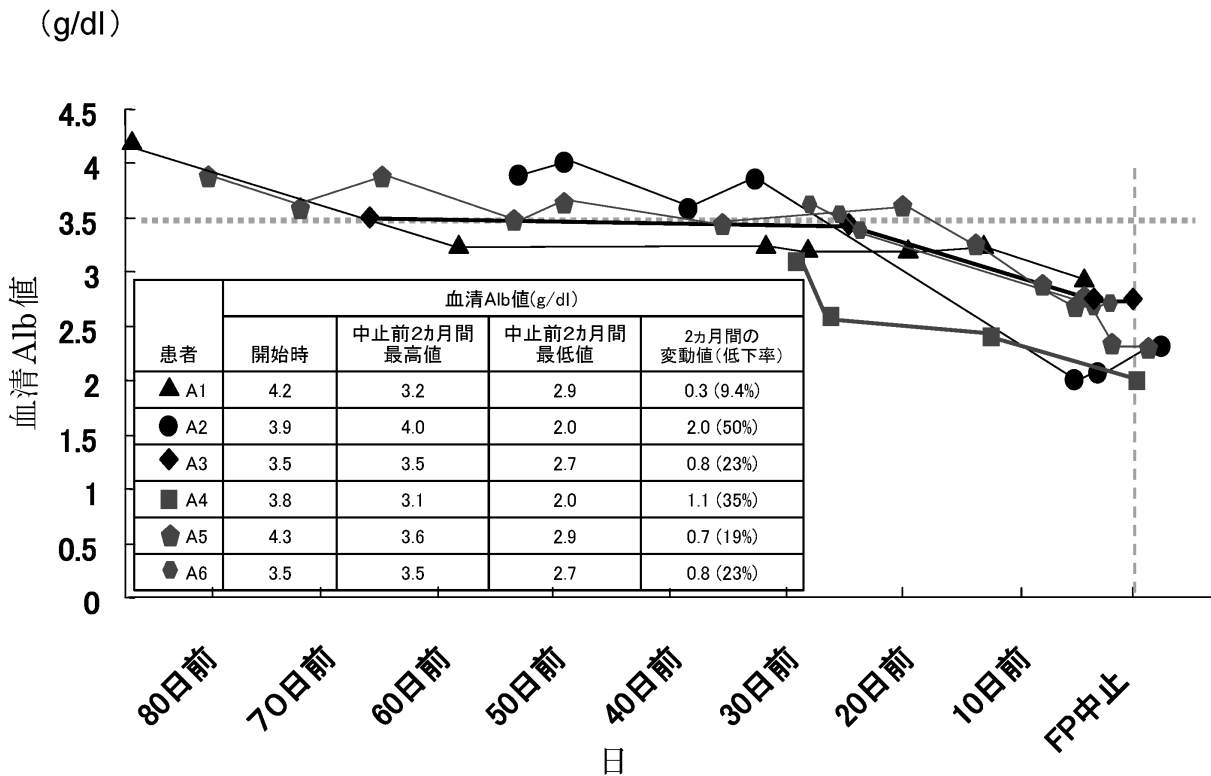


図5 FP 開始時栄養状態不良群、疼痛コントロール不良患者のモルヒネ持続注射に変更後の疼痛コントロールの変化。栄養状態不良、疼痛コントロール不良の患者でモルヒネ持続注射に変更となった患者の 83%で疼痛の改善が得られた。



※7名中1名はFP中止直前2ヵ月間の血清Alb値が測定されておらず変動が観察できなかった。

図4 FP 開始時栄養状態良好群、経過観察中に FP による疼痛コントロール不良となった患者の FP 中止前2カ月間の血清 Alb 値の変動。FP 開始時、栄養状態良好、FP による疼痛コントロール良好であったが、病状の悪化に伴い疼痛コントロール不良となった患者では、疼痛コントロール不良となる前2カ月間に Alb 値 0.3 ~ 2.0 の低下が観察された。

(図5). その他の5名はFPに変更後疼痛の悪化がみられたが、鎮痛薬が追加、変更される前に転院、または意識レベル低下のためその後の経過が不明であった。塩酸モルヒネ持続注射に変更された患者6名中5名では、変更後に疼痛改善が得られ、最期まで塩酸モルヒネ持続注射が投与された。ほか1名は肺炎を合併し、呼吸苦の出現により意識レベルが低下し、疼痛評価に関するデータが十分でなかったため、判定不可とした。FPから塩酸モルヒネ持続注射への変更時に、オピオイド量として増量されるケースが5名中3名(60%)みられた。その中で、「患者B1」ではFP 12.5mgから塩酸モルヒネ持続点滴96mg/dayに変更されていた(表2)。FP 7.5mgと塩酸モルヒネ持続点滴75~100mg/day<sup>2)</sup>あるいは80~120mg/day<sup>3)</sup>が同等のオピオイド量とすると、オピオイド量として減量されているにもかかわらず改善がみられた。さらに「患者B2」では、FP 5mgから塩酸モルヒネ持続点滴48mg/dayとオピオイド量として同等量での変更で傾眠が発現した。しかし、塩酸モルヒネを32mg/dayに減量したところ、傾眠が消失し良好に疼痛コントロールできた。これらの変更時、オピオイド以外の処方非ステロイド消炎鎮痛薬、鎮痛補助薬の追加、増量はみられなかった。

## 考 察

本研究では、栄養状態の評価に血清Alb値を用いた。血清Alb値は栄養摂取や吸収障害、肝における合成障害、あるいは腎からの漏出、炎症等における消費の亢進や消化管からの出血により低下することが知られている。さらに、本研究では肝機能、腎機能に異常がみられた患者を除外した。消化管出血の記載もみられなかった。血清Alb値が低下し、炎症の指標であるC-反応性蛋白値の一時的な上昇がみられ、炎症によるAlbの消耗が考えられた患者もみられた。しかし、炎症が起きていると考えられた患者は病状の悪化や食事摂取量の低下を伴っていたことから、本研究では血清Alb値が栄養状態をおおむね反映していると考えられた。

本研究においては、FPの栄養状態良好での使用がわずかに31%であり、栄養状態不良な患者で多く使用されている傾向がみられた。

疼痛コントロールについては、栄養状態良好群と栄養状態不良群とを比較した結果、疼痛コントロール良好患者の割合は栄養状態良好群で高く、栄養状態不良な患者では良好である患者に比べ有意に疼痛コントロール困難であることが示唆された。

FP投与開始時には栄養状態良好で、疼痛コントロール良好であったが、経過観察中に疼痛コントロールが困難となった患者では、FP中止時にすべての患者の血清Alb値が3.5g/dl未満に低下し、栄養状態の悪化が観察された。

このことから、FP投与開始時に栄養状態が良好であっても、病状の悪化に伴い栄養状態が不良になると疼痛コントロールが困難になることが推察された。疼痛コントロールが困難となる前に栄養状態の悪化がみられたことから(図4)、血清Alb値モニタリングの有用性が示唆された。このようなことから、外来通院中に血清Alb値の観察により栄養状態、病状悪化の可能性が疑われた場合は、痛みの複雑化や急速な疼痛の増強を考慮し、処方を再考する必要がある。さらに、薬剤師は悪液質の有無に応じた適切な栄養管理も含め、薬物治療に関わる必要があると考えられた。

FP投与開始時に栄養状態不良群で疼痛コントロール不良であった患者では、11名中6名(55%)が塩酸モルヒネ持続注射に投与経路を変更され、6名中5名(83%)の患者で疼痛改善がみられた。これらの患者は栄養状態、病状の悪化に伴い、迅速なオピオイドタイトレーションが必要な状況であった。そのため、製剤的特性により調節性が悪く<sup>2)</sup>安定するまでに時間がかかるFPでは、疼痛コントロールが困難な状況であったと考えられた。また、FPでの疼痛コントロールが不良の場合、傾眠やせん妄が発現したケースもみられた。薬物や栄養の経口摂取が困難となり入院する患者の病状は悪化し続けていることが考えられ、FPに変更している間もオピオイドの必要量が増加している可能性がある。そのため、栄養状態が悪化している状態では、経口摂取が困難になった場合、すぐにFPに変更するのではなく、まず一度注射薬でオピオイドの必要量を迅速に確認する必要があると考える。

また、血清Alb値が2.5mg/dl以下では浮腫が発現するといわれている<sup>1)</sup>。さらに、血清Alb値が低下すると褥瘡の発生リスクが高くなる等<sup>4)</sup>、皮膚組織が脆弱化することが知られている。角質層が損傷するとFPからフェンタニルの吸収率が上昇する<sup>5)</sup>という報告もあることから、今後は栄養状態低下に伴う皮膚の水分量の変化や脆弱化が、フェンタニルの吸収に与える影響についても検討する必要があると考えられた。また、72時間後にFPに28~84%のフェンタニルが残存する<sup>6)</sup>との報告から、FPは残存率の幅が大きい薬剤であることがわかる。このことから、FPは吸収率に個人差があり、皮膚の状態が吸収に影響している可能性が推察される。今回指標として用いた血清Alb値は、半減期が20日と長いことから、単独で皮膚の状態を評価するには十分とはいえない。さらに個々の患者に適した投与設計を行うために、今後、皮膚の水分量、脂肪量等の因子についても検討し、皮膚の状態の変化がFPの吸収率に与える影響についても調べる必要があると考えられた。

## 結 語

本研究により、血清Alb値を用いて栄養状態を評価す

表2 FP 開始時栄養状態不良群、疼痛コントロール不良、FP から塩酸モルヒネ持続注射へ変更された患者の鎮痛薬投薬状況と経過 (n = 6)

患者	FP 投与開始直前の薬物療法	FP 開始時の薬物療法	FP からモルヒネへの変更直前の薬物療法	モルヒネへ変更後の薬物療法	薬物療法の評価
B1	オキシコドン錠 160 mg 分2 ジクロフェナク徐放錠 75 mg 分2 カルバマゼピン錠 300 mg 分3 【レ】 <sup>注1</sup> 外来通院中であつたため記録なし	FP 7.5 mg ジクロフェナク徐放錠 75 mg 分2 カルバマゼピン錠 300 mg 分3 【レ】塩酸モルヒネ錠 20 mg 【経過】5段階中3の痛みの自覚が続いた	FP 12.5 mg エトドラク錠 400 mg 分2 カルバマゼピン錠 300 mg 分3 【レ】塩酸モルヒネ坐剤 20 mg × 3回 【経過】5段階中3の痛みの自覚が続いた 【FP 総投与期間】34日	塩酸モルヒネ CSI <sup>注2</sup> 96 mg/day 【レ】塩酸モルヒネ 8 mg/h/回 × 1回 【経過】モルヒネへ変更3日目、痛みが気にならない程度に改善された	FP からフェンタニルが十分に吸収されていなかった可能性あり。FP ではタイトレーションに時間がかかるので、早期に注射薬に変更すべきであつた。FP の吸収が十分でなかった可能性も考えられる
B2	オキシコドン錠 30 mg 分2 ジクロフェナク徐放錠 75 mg 分2 【レ】記録なし	FP 2.5 mg (ジクロフェナク徐放錠は腎機能悪化のため、投与中止) 【レ】なし(家族による強い反対のため) 【経過】せん妄のため痛みの程度が不明であつた	FP 5 mg デカドロン注 2 mg/day インダシン坐剤 50 mg 分2 【レ】なし(家族による強い反対のため) 【経過】せん妄が改善したが、耐え難い痛みのため、家族と会話できない状態が続いた 【FP 総投与期間】12日	塩酸モルヒネ div <sup>注3</sup> 48 mg/day デカドロン注 2 mg/day 【経過】傾眠出現のため、32 mg/day に変更。その後、痛みが消失し、家族と会話できるようになった	用量の微調整を必要とする患者であつた。FP では用量の微調整が困難であるため、早期に注射薬によるタイトレーションを行うべきであつた。FP の吸収が十分でなかった可能性も考えられる
B3	オキシコドン錠 30 mg 分2 ロキソプロフェン錠 120 mg 分2	FP 2.5 mg (切り替え日はオキシコドン錠 20 mg 併用) アセトアミノフェン末 1.5 g 分3 【レ】塩酸モルヒネ注 div 5 mg/h/回 × 1回 【経過】疼痛増強、他所の疼痛出現のため投与1日目に除去した 【FP 総投与期間】1日		塩酸モルヒネ div 24 mg/day 【レ】塩酸モルヒネ 2 mg/h/回 × 1回 【経過】疼痛が悪化し、塩酸モルヒネ div 72 mg/day に増量した。その後、痛みは消失した	病状悪化に伴いオピオイド必要量が増加している時期であつた。タイトレーションに時間がかかるFPではなく注射薬を投与すべきであつた
B4	記録なし	FP 1.25 mg 【レ】塩酸モルヒネ坐剤 10 mg × 3回 【経過】頻回に疼痛の訴えあつた。VRSは9	FP 3.75 mg 【レ】塩酸モルヒネ坐剤 10 mg × 2回 【経過】頻回に疼痛の訴えあり。レスキューを使用してもVRS 8.5の痛みが7.5にしか改善しなかつた 【FP 総投与期間】10日	塩酸モルヒネ div 48 mg/day 【レ】塩酸モルヒネ 2 mg/h/回 × 0~1回 【経過】疼痛が徐々に消失し、変更後3日目からレスキューを使用することなく過ごせるようになった	
B5	オキシコドン錠 60 mg 分2 ロキソプロフェン錠 180 mg 分3 【レ】塩酸モルヒネ錠 20 mg × 2回 + 30 mg × 1回	FP 5 mg 【レ】塩酸モルヒネ錠 20 mg × 2回 + 30 mg × 1回 【経過】疼痛が悪化し会話ができなかつた 【FP 総投与期間】3日		塩酸モルヒネ CSI 144 mg/day 【経過】変更後、疼痛が改善し会話ができるようになり、2日目に疼痛消失したが、その後、疼痛悪化し192 mg/day に増量した。その4日後に疼痛消失し、レスキューを使用することなく過ごせるようになった	
B6	プレドニゾロン錠 5 mg 分1 (放射線肺臓炎に対して服用)	FP 1.25 mg 【レ】なし 【経過】放射線肺臓炎による呼吸苦が重篤化した 【FP 総投与期間】1日		塩酸モルヒネ div 24 mg/day 【経過】放射線肺臓炎による呼吸苦の重篤化のため、48 mg/day に増量したが、呼吸苦が改善することはなく意識レベルが低下。疼痛の評価はできなかつた	呼吸苦のため疼痛評価が困難であつた

注釈

注1 【レ】…レスキュー使用量

注2 CSI…持続皮下注射

注3 div…持続点滴

ることが、簡便にFPによる疼痛コントロールの可否を推定するために有用であることが示された。しかし、血清Alb値を投与設計に応用するには、他の因子も含め、より詳細な検討が必要であると考えられた。

今後、薬剤師は、FP投与時には患者の栄養状態を考慮しながら、薬物療法に関わっていく必要がある。

## 文 献

- 1) 高村徳人, 徳永 仁. 低栄養状態時に確認すべき臨床検査データのみかた. 薬局 2007; 58: 2034-2039.
- 2) 的場元弘. がん疼痛治療のレシピ (2007年版), 春秋社, 東京, 2006; p. 106-111.
- 3) 緩和ケアのための医薬品集, 文栄社, 東京, 2006; p. 41-48.
- 4) 褥瘡の予防・治療ガイドライン, 照林社, 東京, 1998; p. 37-51.
- 5) Roy SD and Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: Comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. Pharm. Res. 1989; 6: 825-832.
- 6) Marquardt KA, Tharratt RS, and Musallam NA. Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. Ann. Pharmacother. 1995; 29: 969-971.

## The Clinical Utility of Serum Albumin for Pain Control by Fentanyl Patch

Mikiko OKAZAWA and Takao ORII

Department of Pharmacy, Kanto Medical Center NTT EC,  
5-9-22 Higashi-gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141-8625, Japan

**Abstract:** The Fentanyl Patch (FP) is available to administer pain medication to patients who find it difficult to ingest. Some of these patients suffer malnutrition. However, sometimes opioid rotation and/or changing the administration route provides improvement of palliation if FP cannot provide enough palliation. Therefore we examined the relationships between nutrient state and the condition of pain control by using serum albumin (Alb) as an index of the nutrient state in this study. We studied Alb and the conditions of pain control in about 50 patients given FP at Kanto Medical Center NTT EC from January to December, 2006. We divided the subjects into the good nutritional group and the poor nutritional group and examined them. As a result, the good nutritional group contained significantly more well controlled patients compared with the poor nutritional group ( $p < 0.001$ ). It was shown that the poor nutritional patients were more difficult to control pain for than the good nutritional patients.

**Key words:** Fentanyl Patch, nutrition, serum albumin, pain control