

創傷処置痛に対するブプレノルフィンの有用性

林 経人¹, 金井 昭文², 星山 有宏¹, 河村 直樹¹, 高橋 佑一郎¹, 岡本 浩嗣¹

¹北里大学医学部麻酔科学

²北里大学医学部附属新世紀医療開発センター

背景: 創傷処置はしばしば強い痛みを伴う。フェンタニルは増量に伴い呼吸抑制が懸念されるが、ブプレノルフィン (BUP) は呼吸抑制が弱く、他のオピオイドとの併用でも鎮痛作用が拮抗され難い。今回、創傷処置痛に対するBUPの有用性を後方視的に評価した。

方法: 2016年1月から2018年2月に、BUP以外のオピオイドを使用しても鎮痛に難渋した創傷処置痛に、BUPを使用した入院患者20人を対象とし、鎮痛効果をnumerical rating scale (NRS)、副作用を4段階評価(強, 中, 軽, 無)で調査した。

結果: 中央値(最小値~最大値)で示すと、BUP 0.2 (0.2~0.6) mgでNRSが8 (2~10) から3 (0~10) と有意に低下した (P=0.003)。NRSは、他オピオイドにBUPを追加せずに変更した群 (10人) と他オピオイドの使用期間が30日を越えた群 (7人) では、いずれも有意に低下しなかった。BUPの副作用は5人に生じ、すべて軽度から中等度で呼吸抑制はなかった。

結論: BUPは難治性創傷処置痛に有用であることが示唆された。

Key words: 創傷処置痛, 難治性疼痛, ブプレノルフィン, オピオイド

序 文

手術後の創部消毒や皮膚疾患の包交など、処置時の強い痛みに対する鎮痛には苦慮することが多い。処置痛の対応においても、しばしばNSAIDsが頻用されるが、抗炎症作用により、処置後の痛みは軽減されても、麻酔薬でないため、処置時の強い痛みは軽減できない¹。一方、麻酔薬であるオピオイドは、処置時の強い痛みも軽減させうる²。フェンタニルは代表的なオピオイドであり、術中から術後にかけて多くの医療施設で使用されているが、用量依存性に鎮痛作用が強まるものの、呼吸抑制の危険性も高まるため、増量は躊躇される³。また、フェンタニルの長期投与は、耐性や痛覚過敏が生じるリスクが知られている⁴。

ブプレノルフィン塩酸塩 (BUP) は μ オピオイド受容体部分作動薬であり、増量しても呼吸抑制は制限される (天井効果がある) が⁵、鎮痛作用は増強し (天井効果がなく)⁶、他のオピオイドとの併用でも鎮痛作用は拮抗されないと⁷、近年、再注目されている。

本施設では近年、トラマドールやフェンタニルで鎮痛不十分な処置痛に対して、BUPを使用している。本研究は、本施設において、難治性の創傷処置痛に対し、BUPを使用した際の鎮痛作用と副作用を後方視的に評

価し、創傷処置痛に対するBUPの有用性を検討した。

対 象

本施設において、2016年1月1日から2018年2月28日までに、BUP以外のオピオイドを使用しても鎮痛に難渋した創傷処置痛に対し、BUPを使用した入院患者20人を対象とした。本研究は、北里大学病院倫理委員会の承認を受けている (承認番号 B18-059)。

方 法

当院の電子カルテを参照し、BUP使用前後の鎮痛作用 (NRS)、使用後の副作用 (4段階評価; 強, 中, 軽, 無)、使用前の他のオピオイドの投与期間 (30日未満; 短期群, 30日以上; 長期群)、BUPの使用量、投与経路、他のオピオイドとの使用状況 (他のオピオイドにBUPを追加; 追加群, 他のオピオイドからBUPに切り替え; 切替群) を調査した。

統計には、BUP使用前後のNRS比較にウィルコクソンの符号順位検定、患者背景と鎮痛効果の相関関係にスピアマンの順位相関係数を使用し、有意水準は5%未満を有意とした。

Received 26 March 2019, accepted 12 April 2019

連絡先: 林 経人 (北里大学医学部麻酔科学)

〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1

E-mail: mininoriton@ybb.ne.jp

結 果

患者背景を表1に示した。水疱性類天疱瘡などの慢性皮膚疾患や手術の創部、がん患者における皮膚崩壊および長期臥床に伴う褥瘡、外傷や慢性動脈閉塞症で生じた創部の消毒や包交の時に生じる痛みに対し、事前に使用していたオピオイドで鎮痛が不十分と判断された場合にBUPを使用した。BUPの坐剤を使用したのは14人で、肛門周囲の疾患などにより坐剤の挿入が困難であった残りの6人は、BUPの静注薬を使用した。全20人中15人においては、事前のオピオイド投与量に関わらず、BUPは0.2 mgから開始した(坐剤12人, 静注3人)。他の5人において、4人が0.4 mg, 1人が0.6 mgで開始し

た。創傷処置後に問診し、鎮痛効果が不十分で、処置の継続が困難であった場合は、0.2 mgずつ増量した。いずれも、処置の30分前に投与した。

全20人において、創傷処置痛に対しBUPを0.2 (0.2~0.6) mg使用し、使用前後のNRSが8 (2~10) から3 (0~10) と有意に低下した ($P=0.003$)。副作用は5人でみられた。悪心は嘔吐を伴わず、1人は自然軽快、残りの1人は少量の制吐薬で速やかに改善した。その他の副作用は、すべて自然軽快したため、副作用はすべて軽度から中等度と判断した。呼吸抑制などの重篤な副作用はなかった。

表2に、短期群と長期群におけるBUP使用前後のNRS変化、副作用の有無と程度を示した。短期群は13人(男

表1. 患者背景

	男性	女性	全体
人数	11	9	20
年齢 (歳)	59 (45~79)	68 (40~82)	64 (40~82)
身長 (cm)	168 (153~174)	155 (138~166)	160 (138~174)
体重 (kg)	59 (43~90)	55 (40~79)	57 (40~90)
創傷の種類			
慢性皮膚疾患	1	4	5
手術創	3	1	4
がん患者の皮膚病巣	3	1	4
外傷	2	2	4
閉塞性動脈硬化症	2	1	3

数値; 実数または中央値 (範囲)

表2. 処置前オピオイド使用期間とBUP作用

処置前オピオイド 使用期間	短期群 (n = 13)	長期群 (n = 7)	全体 (n = 20)
男:女 (人)	7:6	4:3	11:9
年齢 (歳)	65 (40~82)	62 (44~82)	64 (40~82)
処置前鎮痛 (延べ人数)			
トラマドール配合錠	10	4	14
フェンタニル	4	3	7
オキシコドン	0	1	1
ケタミン	0	2	2
モルヒネ	0	1	1
持続ブロック	0	2	2
前NRS	8 (2~10)	7 (3~9)	8 (2~10)
後NRS	2 (0~10)*	5 (3~9)	3 (0~10)*
副作用 (延べ人数)			
軽度眠気	0	1	1
軽度悪心	1	0	1
中等度悪心	0	1	1
中等度夜間せん妄	1	1	2

数値; 実数または中央値 (範囲)

* $P < 0.01$

性7人、女性6人)、長期群は7人(男性4人、女性3人)であった。短期群のNRSが8(2~10)から2(0~10)に有意に低下したが(P=0.003)、長期群では有意なNRS変化がなかった(P=0.421)。副作用に有意な群間差は無かった。

表3に、従来使用していたオピオイドにBUPを加えた追加群と、BUPに切り替えた切替群の、NRS変化、副作用の有無と程度を示した。追加群は10人(男性5人、女性5人)、切替群は10人(男性6人、女性4人)であった。追加群のNRSは8(2~10)から3(0~10)に有意に低下したが(p=0.029)、切替群は有意なNRS変化が得

られなかった(p=0.054)。副作用に有意な群間差は無かった。

図1に示したように、短期群かつ追加群のNRSは8(2~10)から2(0~10)(p=0.044)、短期群かつ切替群のNRSは8(4~10)から3(0~8)に有意に低下した(p=0.032)。それぞれのNRS変化率(BUP投与前のNRSから投与後のNRSを引いた差を、投与前のNRSで除した)は67(0~100)%, 46(0~100)%低下であったが、両者に有意差はなかった(p=0.659)。

図2に、BUP投与量とNRS変化の関係を示した。BUPの坐剤は、0.2 mg、0.4 mgが使用され、BUP注射剤は、0.2 mg、0.4 mg、0.6 mgが使用された。BUP投与量とNRS変化に有意な相関関係はなかった。

表3. BUP追加と切替の作用比較

処置前オピオイド 使用期間	追加群 (n = 10)	切替群 (n = 10)
男:女(人)	5:5	6:4
年齢(歳)	59(40~82)	65(45~82)
処置前鎮痛(延べ人数)		
トラマドール配合錠	8	6
フェンタニル	1	6
オキシコドン	1	0
ケタミン	1	1
モルヒネ	1	0
持続ブロック	1	1
前NRS	8(2~10)	8(3~10)
後NRS	3(0~10)*	4(0~8)
副作用(延べ人数)		
軽度眠気	0	1
軽度悪心	1	0
中等度悪心	1	0
中等度夜間せん妄	1	1

数値; 実数または中央値(範囲)

考 察

本研究では、全20例中15例で、BUPの規格最小量である0.2 mgの坐剤もしくは注射剤で、創傷処置時の痛みを有意に軽減させた。全20人中、延べ5人に副作用として、悪心、眠気、せん妄があったが、いずれも自然軽快、または少量の薬剤で改善した。呼吸抑制はなかった。以上の結果から、創傷処置における強い痛みは、少量のBUPにより、重篤な合併症なく十分に鎮痛されると考えられた。

坐剤、静注薬とも、少量のBUP投与によりNRSは有意に低下したが、他のオピオイドからの切り替えでは効果が得られず、追加により有効に鎮痛された。BUP投与前のオピオイドはトラマドール配合錠やフェンタニルが多く、十分な鎮痛は得られていなかったが鎮痛作用は発揮されており、これらを中止したために、BUPに切り替えても鎮痛が得られなかったと考えられる。少量のBUP追加で有効な鎮痛が得られたのは、BUPの鎮痛持続時間が約8時間と、トラマドール配合錠

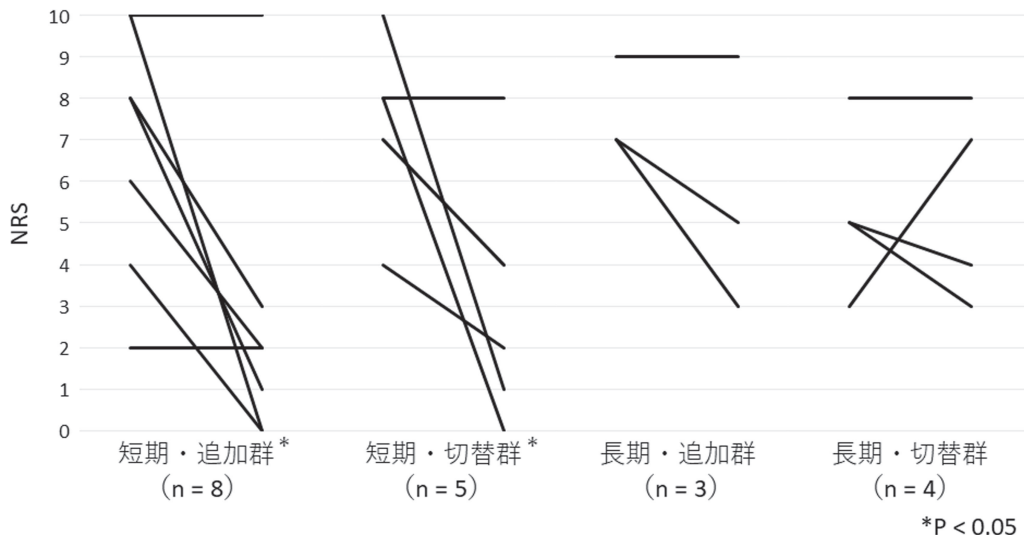


図1. 各群のNRS変化

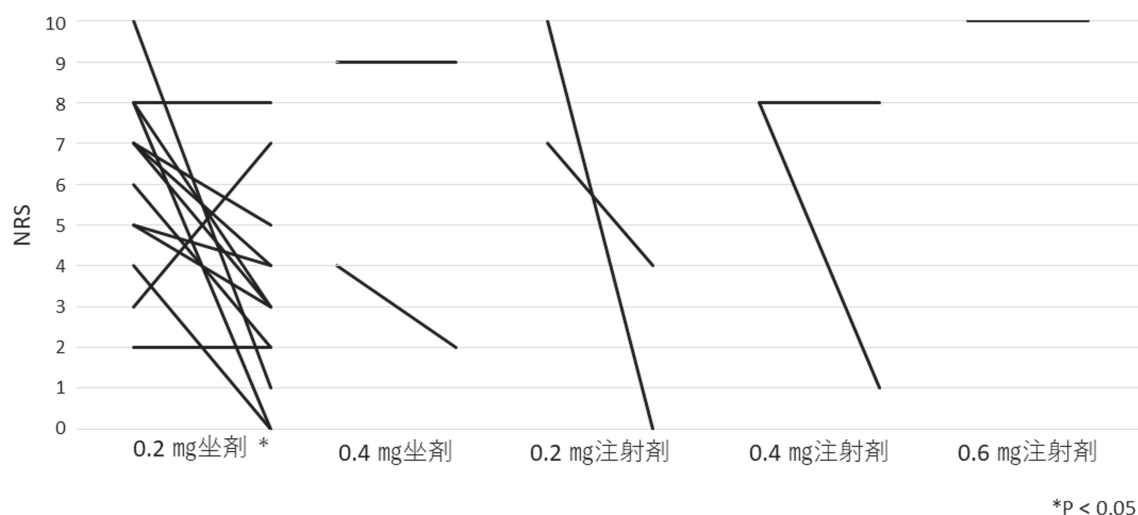


図2. BUPの開始量による作用比較

等やフェンタニルよりも長い時間、処置後も鎮痛効果が持続し、NRSの低下につながった可能性がある⁸。また、BUPを他のオピオイドと併用しても鎮痛効果は拮抗されないという、最近の知見を支持する結果である⁶。

今回、短期群のNRSは有意に低下したが、長期群では有意な低下がなかった。オピオイドを長期に使用した場合、耐性や痛覚過敏が生じることが知られている⁹。特に、フェンタニルは、他のオピオイドと比して、オピオイド誘発性痛覚過敏が生じやすく¹⁰、周術期においても、使用量が多いほど痛覚過敏が生じることが示されている¹¹。BUPを投与する前のフェンタニルなどのオピオイドにより、すでに耐性や痛覚過敏を獲得し、これがBUPの効果を相殺した可能性は否定できない。一方、BUPは、がん性痛や慢性痛に対して長期投与を行っても、耐性や痛覚過敏が生じにくい¹²ため、創傷処置痛に対する長期間使用においても、有効な鎮痛が維持されるかを今後調査する必要がある。

また、本研究において、BUPの投与量とNRSの変化に有意な相関関係はなかった。これは、全20人中15人が0.2 mg坐剤もしくは注射剤を使用しており、BUPを増量した人数が非常に少数であるため、正確な評価は困難と考えられる。今後、BUPを更に増量し、呼吸抑制なく鎮痛作用が増強するかを調査する必要がある。

BUPの投与により、他のオピオイドと同様の副作用が延べ5人でみられたが、いずれも軽度から中等度で呼吸抑制はなかった。Pergolizziらは、BUPの最も起こりやすい副作用は悪心であり、9.2%と報告した⁸。この悪心の出現率はモルヒネと相違ない⁹。今回の悪心の出現率は10% (20人中2人) であり、過去の報告と類似したが、高度で使用が中止された症例はなかった。本研究では、全20人中15人がBUP 0.2 mgの少量で投与したためと考えられる。

本研究には限界がある。BUP投与前に使用したオピオイドの投与期間が30日未満を短期群、30日以上を長期群と定義したが、耐性や痛覚過敏が獲得される期間や用量は明らかでない。症例数は少ない上に、基礎疾患が異なり、処置による侵襲度や痛みの程度も異なる。また、後方視的研究であるため、オピオイドの投与量、投与経路、組み合わせに患者選択のバイアスを有する。BUPの開始量において、明確な基準は定めず、事前に使用していたオピオイドの投与量や痛みの程度に応じて、担当医がBUPの開始量を決定した。そのため、BUPの開始量にばらつきがみられた。また、BUPの投与方法においても、追加群と切替群に振り分けられる明確な基準はなかった。今後は、BUPの投与量および投与方法の基準を定めたプロトコルを作成し、前向きな調査が求められる。BUP投与前にフェンタニルが使用された7人のうち、短期群は4人、長期群は3人であった。短期群でNRSが有意に低下し、長期群では有意差が得られなかった点につき、オピオイド、特に、フェンタニルの長期使用は、耐性や痛覚過敏を起こしやすいと考察したが、フェンタニルを使用した人数が少なく、適切な評価が困難であると言わざるを得ない。また、オピオイドの投与期間を30日で2群に分けたことについても、今後さらなる検討が必要である。さらに、BUPの投与量とNRS変化に関する相関についても、全20人中15人が、BUP 0.2 mgを使用しており、0.2 mg以上投与されている人数は5人と少数であった。いずれも、統計学的に評価するのは困難である。今後さらに症例数を増やし、より明確な評価が要求される。

結 語

難治性の創傷処置痛に対し、BUPは呼吸抑制などの重篤な副作用なく有効な鎮痛作用を発揮することが示

唆された。他のオピオイドからの切り替えでなく、少量を加えることで有効になるが、他のオピオイドを長期に使用した場合には効果が期待できない可能性が示された。

謝辞

創傷処置を行うにあたり、薬剤や器具の準備、およびバイタル測定を繰り返した病棟看護師に感謝申し上げます。また、創傷処置の詳細をカルテに記載した担当医師にも、重ねてお礼申し上げます。

利益相反

本論文内容に関する著者の利益相反: なし

文 献

1. Rutchick AM, Slepian ML. Handling Ibuprofen increases pain tolerance and decreases perceived pain intensity in a cold pressor test. *PLoS One* 2013; 8: e56175.
2. Duan G, Guo S, Zhan H, et al. A new real-time method for detecting the effect of fentanyl using the preoperative pressure pain threshold and Narcotrend index: a randomized study in female surgery patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e316.
3. Nakamura A, Hasegawa M, Ito H, et al. Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25: 318-34.
4. Yildirim V, Doganci S, Cinar S, et al. Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronaryartery bypass surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3425-34.
5. Dahan A, Yassen A, Bijl H, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-34.
6. Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 627-32.
7. van Niel JC, Schneider J, Tzschentke TM. Efficacy of Full - Opioid Receptor Agonists is not Impaired by Concomitant Buprenorphine or Mixed Opioid Agonists/Antagonists - Preclinical and Clinical Evidence. *Drug Res (Stuttg)* 2016; 66: 562-70.
8. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-50.
9. White LD, Hodge A, Vlok R, et al. Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth* 2018; 120: 668-78.
10. Sittl R, Nuijten M, Nautrup BP. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 1022-31.
11. Mauermann E, Filitz J, Dolder P, et al. Does Fentanyl Lead to Opioid-induced Hyperalgesia in Healthy Volunteers: A Double-blind, Randomized, Crossover Trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 453-63.
12. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28: 943-52.

Efficacy of buprenorphine for treating wound pain

Norihito Hayashi,¹ Akifumi Kanai,² Arihiro Hoshiyama,¹ Naoki Kawamura,¹
Yuichiro Takahashi,¹ Hirotsugu Okamoto¹

¹Department of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine

²Research and Development Center for New Medical Frontiers, Kitasato University School of Medicine

Background: Treating wounds is often associated with severe pain, despite intravenous administration of fentanyl. Increasing the dose of fentanyl can produce respiratory depression, but not for buprenorphine due to the ceiling effect on respiratory depression and the additive or synergistic analgesia with other opioids.

Methods: We retrospectively investigated the analgesic and adverse effects of buprenorphine in 20 patients with refractory wound pain.

Results: The numerical rating scale (NRS) score decreased significantly from 8 (2–10) [median (range)] to 3 (0–10) with 0.2 (0.2–0.6) mg of buprenorphine (P = 0.003). The reduction of the NRS score in the group of adding buprenorphine to previous opioids (n = 10), but not changing opioids (n = 10), and the group of opioid use less than 30 days (n = 13), but not more than or equal to 30 days (n = 7), was significant. None of the patients experienced serious side effects such as respiratory depression.

Conclusions: Buprenorphine may be efficient in the treatment of refractory wound pain.

Key words: wound pain, refractory pain, buprenorphine, opioids