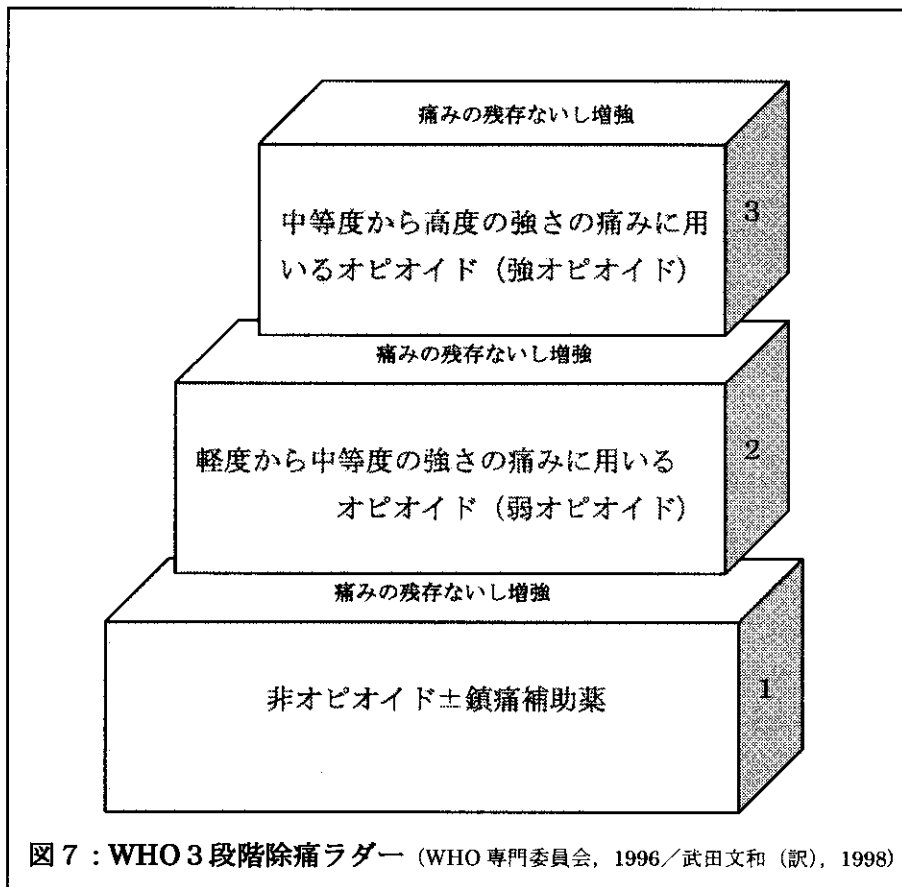


II

WHO 3段階除痛ラダー

WHO方式がん疼痛治療法は、基礎ならび臨床研究に基づいて考案された薬物療法を基本とした治療法である。本法は痛みの原因と強さをアセスメントした後に、作用機序や強さの異なる3種類の鎮痛薬群と鎮痛補助薬から、図7に示したWHO 3段階除痛ラダーに基づき、第1段階の薬を使って効果がなければ第2段階、さらに第3段階へと除痛効果に応じて段階ごとに治療を進めていくことを骨子としている。

ただし、必ずしも第1段階から始める必要はなく、痛みの強さによっては第2または第3段階の薬から開始する場合もある。また、各段階の除痛効果を1~3日以内に評価し、除痛が不十分であれば薬剤の増量や次の段階への移行を考慮する(WHO, Geneva, 1990)。



1 鎮痛薬投与法の基本原則

WHOは鎮痛薬を用いて除痛の継続とがん患者の日常生活を平常に近づけるためには以下の5つの基本原則を守った鎮痛薬の投与を行わなければならないとしている(WHO 専門委員会, 1996/武田文和, 1998)。

1) 経口的に (by mouth)

鎮痛薬はできる限り経口投与法とする。嚥下障害、嘔吐や消化管閉塞などがある場合には、直腸内投与法もしくは持続皮下注入を用いる。しかし、持続皮下注入はあくまでも経口投与法や直腸内投与法に変わる投与法である。

2) 時間を決めて規則正しく (by the clock)

鎮痛薬は、一定の時間間隔で規則正しく使うべきである。次回投与は、血中濃度を一定に保つために、薬の効果が切れる前に行うべきである。こうすることによって痛みがいつも消失した状態が維持される。間欠的な痛みが出現したり、突発痛が起こる場合にはレスキュー・ドーズが必要となる。

3) 除痛ラダーにそって効果の順に (by the ladder)

鎮痛薬はWHO 3段階除痛ラダーにしたがって順次選択していくが、同じ群の2つの薬を同時に使うべきではない。適応があるときには、鎮痛補助薬を併用する。1つの鎮痛薬が効果をあげなくなったときには、それと同じ群の他の薬に切り替えても解決には至らないので、1段強い鎮痛薬を加える。

4) 患者毎の効果的な量で (for the individual)

オピオイド鎮痛薬には、標準投与量というものがない。適切な投与量とは、その量でその患者の痛みが消える量である。経口モルヒネを例にとると、4時間ごとの投与において痛みを消失させる量が患者毎に異なり、1回量が5~1,000mg以上にわたる。ただし、非オピオイド鎮痛薬や、軽度から中等度の強さの痛みを用いるオピオイド鎮痛薬には有効投与量に実地上の限界がある。

例えば、一定量以上では副作用が多くなるアスピリンやアセトアミノフェンとの配合錠や、コデインのように一定量以上に増量しても副作用が増すばかりで、鎮痛効果が増強しなくなる有効限界(ceiling effect)が理由となる。

また、患者によってはモルヒネを投与すると過度な吐き気、嘔吐、鎮静などが生じたり、また精神症状やかゆみ、気管支痙攣などが起こったり、といったモルヒネの副作用が強くと出現することがある(モルヒネ不耐性)。このような患者には、モルヒネと化学構造が異なるオピオイドに切り替えて、副作用の軽減を図る。コデインは体内で一部モルヒネに代謝されるため、モルヒネ不耐性の患者には使用できない。代謝薬として、塩酸ペチジン、塩酸ブプレノルフィン、フェンタニルが推奨されている(梅田恵、樋口比登

美，2003）。

5) そのうえで細かい配慮を（attention to detail）

時刻を決めて規則正しく用いることの大切さを患者によく説明しておく。処方の内容を丁寧に書いて渡すと理想的で、患者も家族も間違わずに薬を使うことができる。書いて示す内容としては、薬の名前、使用の目的（例えば痛み止め用の薬、便秘予防用の薬など）、量（錠数、ml数など）、1日当たりの服用回数、服用時刻などがある。予想される副作用についても患者にあらかじめ伝えておくことにより、副作用を予防したり、早期に対応することが可能となる。また、下痢症状のある場合に腸溶剤を使用すると、十分に吸収されず排泄、効果時間が縮小してしまうこともあらかじめ伝えておくことよい。

2 疼痛マネジメントのゴール設定

痛みのマネジメントの中で大切なことは、次のような3つの目標を設定することである（WHO 専門委員会，1996／武田文和，1998）。しかし、この目標は医療従事者のみで設定するのではなく、患者のニーズに即して設定されたものである必要がある。

1) 痛みに妨げられない睡眠時間の確保

夜間に痛みが出現し度々目が覚めてしまう場合には、まず睡眠時間を確保することを目標に痛みのマネジメントを行う。十分な睡眠時間が確保できなければ、1日の活動量が低下し、痛みの存在がQOLの低下を引き起こすことになる。

2) 安静にしていれば痛みが消えている状態の確保

夜間に起こっていた痛みの出現による中途覚醒が改善されれば、次は日中に座っていたり、横になっていたり（同一姿勢）、静止している状態では痛みが出現しないことを目標に痛みのマネジメントを行う。一般的によく表現される「動いたりしなければ痛くない」という状態をまずは確保する必要がある。

3) 起立したり、身体を動かしたりしても痛みが消えている状態の確保

日常生活の中で、身体を動かさなければ痛みが出現しない状態になれば、次は身体を動かしても痛みが出現しない状態を目標に痛みのマネジメントを行う。そして、最終的には痛みのない状態を持続させる。

Ⅲ

鎮痛剤の選択

*実際の処方例については、緩和医療学会の作成した「がん疼痛治療ガイドライン」参照

1

非オピオイド鎮痛薬

非オピオイド鎮痛薬は、軟部組織や筋組織へのがん浸潤による痛みにも有効な薬であるが、非オピオイド鎮痛薬には有効限界（ceiling effect）がある。すなわち、一定量以上の増量には効果の増強が伴わなくなるという性質がある。非オピオイド鎮痛薬が十分に効果をあげない痛みには、オピオイド鎮痛薬を追加投与する（WHO 専門委員会，1996／武田文和，1998）。

以下に主な非オピオイド鎮痛薬を示す（中村めぐみら，1999；岡田美賀子，梅田恵，桐山靖代，2002；柏木哲夫，恒藤暁，細井順，池永昌之，2000より引用）。

1) アスピリン（アスピリン[®]）

末梢性鎮痛・解熱作用を持つ。軟部組織や骨への転移による痛みには、第1選択である。

2) アセトアミノフェン（アセトアミノフェン[®]）

他の NSAIDs とは異なった中枢レベルでの鎮痛メカニズムをもつ。アスピリンに匹敵する末梢性鎮痛・解熱作用を持つが、胃腸障害を起こしにくい。抗炎症作用はない。

3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）ーイブプロフェン（ブルフェン[®]）、インドメタシン（インダシン[®]）、ロキソプロフェンナトリウム（ロキソニン[®]）、フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン[®]）、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン[®]）

発痛物質であるプロスタグランジンの合成を阻害することにより、鎮痛・解熱・抗炎症作用を持つ。NSAIDs は、主に骨転移や炎症を伴った痛みには効果が強く、プロスタグランジンだけでなく骨腫瘍の抑制作用ももつため、骨転移による痛みに対して、NSAIDs の有効率が 60%との報告もある。しかし単独ではなくオピオイドとの併用が必要である。

NSAIDs は体内でシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することで鎮痛効果を発揮する薬剤である。シクロオキシゲナーゼには普段から体内で働いているもの（COX-1）と、炎症刺激によって誘導されるもの（COX-2）の2種類がある。COX-2 により合成されるプロスタグランジンは、障害組織から遊離した発痛物質の作用を増強させる。NSAIDs は両方の COX を阻害する。その結果、痛みも改善するが、生理的に必要なプロスタグランジン（PG）の合成も減少し、胃腸障害や腎機能障害などの NSAIDs に共通した副作用が生じる。

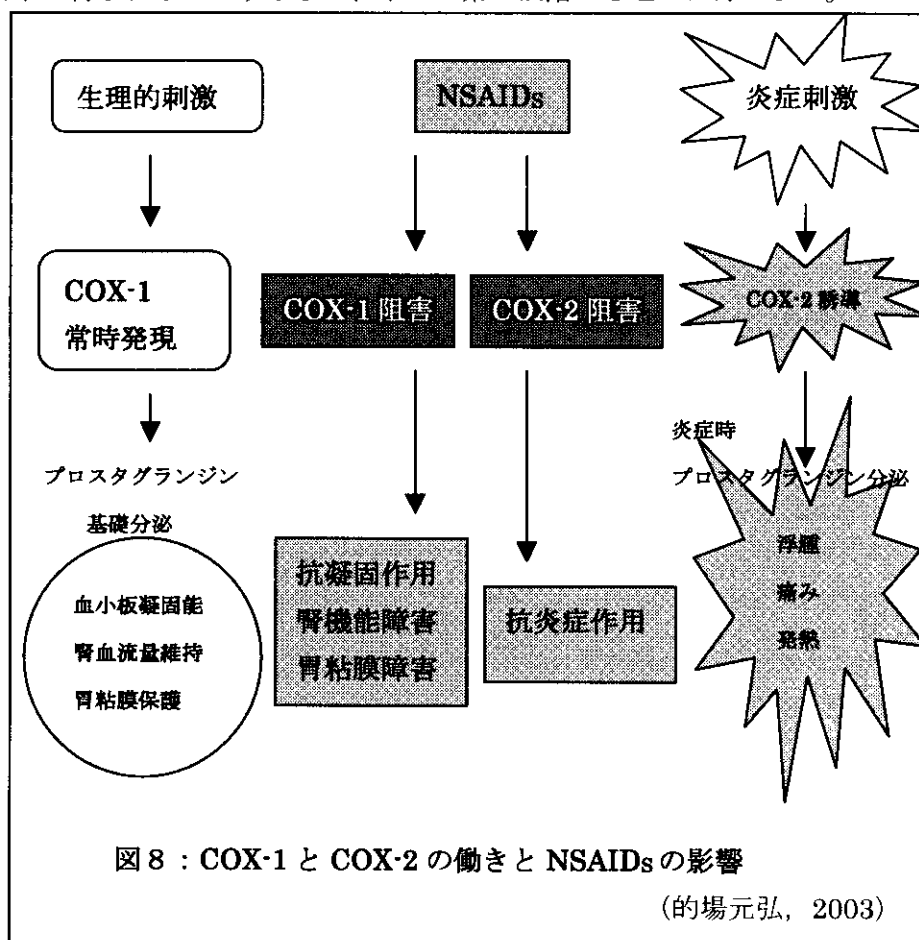
（図8）

COX-1 と COX-2 への作用を比べた場合、COX-1 に対するよりも比較的選択的に

COX-2 を阻害する NSAIDs を COX-2 選択的阻害薬と呼んでいる。多くの COX-2 選択的阻害薬では胃腸障害が半減する。

最近の研究で、疼痛の急性期では COX-1 が炎症や疼痛に重要な役割を果たし、COX-2 は半日程度遅れてピークを迎えることが明らかになった。したがって進行性に炎症が繰り返されるがん疼痛の病態では、COX-2 だけが痛みの発生に関与しているとはいえない。

COX-2 選択的阻害薬としては、現在エトドラグ（ハイペン[®]、オステラック[®]）、メロキシカム（モービック[®]）が発売されている（的場元弘，2003。）また、COX-2 の使用により鎮痛効果が得られないようならば、早めに第2段階へと進んだ方がよい。



2 弱オピオイド鎮痛薬

第1段階で使っていた鎮痛薬では効果が得られなくなった時に、第2段階にステップアップする。そして、必要に応じて NSAIDs や鎮痛補助薬を併用する（岡田美賀子，梅田恵，桐山靖代，2002）。

以下に主な弱オピオイド鎮痛薬を示す（中村めぐみら，1999；岡田美賀子，梅田恵，桐山靖代，2002；柏木哲夫，恒藤暁，細井順，池永昌之，2000より引用）。

1) リン酸コデイン（リン酸コデイン[®]）

中枢性に鎮痛効果を発揮する。鎮咳作用があり、それを目的に使用されることが多い。コデインは NSAIDs と併用することで良好な鎮痛が得られる。また、コデインは1割が体内でモルヒネに変化して鎮痛効果を発揮するため、コデインによる鎮痛開始は、少量のモルヒネによる鎮痛と考えることができる。鎮痛作用はそれほど強くないため、モルヒネの代替薬となるのは、かなり少量か軽度である。

2) ペンタゾシン（ペルタゾン[®]、ソセゴン[®]）

オピオイドに分類されているが、他のオピオイドに比べ混乱などの精神症状の副作用が出現しやすく、がん疼痛に好ましくない。また、モルヒネと拮抗するので併用しないのが原則である。

3) ترامドール（クリスピン[®]）

トラマドールは、弱オピオイドと強オピオイドの中間に位置づけられ、いくつかの医療センターで使用されている。注射投与ではモルヒネの 1/10 の効力を現わす。しかし、経口投与した投与量が全身循環に達する割合が高いため、注射より効力が大きく、モルヒネの 1/5 の効力を示す。トラマドールには2つの作用機序がある。1つはオピオイド受容体を介した作用機序、もう1つは（三環系抗うつ薬のように）シナプス前神経細胞におけるセロトニンとノルアドレナリン（ノルエピネフリン）の再取り込みを阻害する作用機序である。しかし、トラマドールは三環系抗うつ薬のような抗ムスカリン作用と抗うつ作用をもっていない。トラマドールの2つの作用機序は相乗的である（Twycross.R., Wilcock.A., 2002）。

3 強オピオイド鎮痛薬

第2段階で使っていた鎮痛薬では効果が得られなくなった時に、第3段階にステップアップする。そして、必要に応じて NSAIDs や鎮痛補助薬を併用する。強オピオイドは有効限界がなく、痛みに応じて増量が可能である（岡田美賀子, 梅田恵, 桐山靖代, 2002）。

以下に主な強オピオイド鎮痛薬を示す（中村めぐみら, 1999 ; 岡田美賀子, 梅田恵, 桐山靖代, 2002 ; 柏木哲夫, 恒藤暁, 細井順, 池永昌之, 2000 より引用）。

1) ブプレノルフィン（レペタン[®]）

モルヒネ作用に部分的に拮抗するオピオイドで、ミュー（ μ ）受容体に部分作用薬として、カッパ（ κ ）受容体に作用薬として作用する。 μ 受容体に部分的に拮抗するためモルヒネやフェンタニルとは併用しない。

表9: モルヒネの使用法とその特徴 (岡田ら,1999;村上ら,2001;的場ら,2001;三谷らa,2001;三谷らb,2001;高宮,2003;後明ら,2003;的場,2002;佐藤,2003;JAPIC2004より引用)

一般名	商品名	変換比	効果開始までの時間	最大効果までの時間	効果判定(使用後)	作用時間	基本処方方の使用間隔	特徴
経口	塩酸モルヒネ末	1	10分以内	30~60分	1時間	3~5時間	4時間	経口使用の場合、作用発現が早いため、レスキュードーズとして使用しやすしい。原末と水薬では量の調整が簡便。血中濃度が高くなり過ぎない。*オプソンは、室温で長期保存が可能なのが特徴である。消化器症状が強い場合には使えない。味に苦味がある。(酸味の味付けでは苦味は緩和される) 原末と水薬は調剤に時間がかかる。
	*最短使用間隔 1時間							
	MSコンチン錠 10/30/60mg							
経口	モルベス細粒2%/6% (分包0.5g)	1	1時間	2~4時間	8~14時間	8~14時間	8~12時間	細粒は直径約0.5mm程度なので、液体に混濁したものは、8Fr以上の栄養チューブで注入が可能であり、流動食やジュースに混濁後、10~20分以上であれば、徐放性に影響なく投与可能。カプセル剤の内服が困難な患者に適している。甘味料が添加されており、小児でも飲みやすい。経管栄養のルートを用いた投与の場合、水やブドウ糖で洗浄投与すると残存が多く、牛乳、エンシユアリキッド、クリミニール、ベスピオンで洗浄投与すると残存が極めて少ない。
	*最短使用間隔 8時間							
	MSスワイゾン カプセル 10/30/60mg							
経口	カティアンカプセル 20/30/60mg	1	40~60分	6~9時間	24時間	24時間	24時間	食べ物と混ぜて服用することができる。脱カプセルし、ジャムやヨーグルトに混ぜて内服することができる。
	*最短使用間隔 8時間							
	カティアン ステティック 30/60/120mg							
直腸内	アンベック坐剤 10/20/30mg	1/2~2/3	20分	1~2時間	6~10時間	6~10時間	8時間	嚥下困難時にも使える。上部消化管の障害があつての使用可能。長期保存が可能。吸収が遅い。モルヒネ含有量が少なく、高用量では使いにくい。排便との関連など使用時間の配慮が必要。
	*最短使用間隔 1~2時間							
持続注射	塩酸モルヒネ	1/3~1/2	直ちに	10分以上	20~30分	6~10時間	8時間	速効性で激痛に対して緊急対応できる、他の経路で使用困難な場合でも可能。 *経口使用の至適量が決まりにくい時にこの用法から行い、目安を決めることがある。在宅などの自己管理が困難であるが、在宅でのレンタルサービスを利用し、指導を受け在宅でも可能になってきている。常時、器具につながらないければならない。
				10~20分				
				1時間以上				
静脈	プレベノン注シリンジ 5ml/10ml(1ml中10mg) 塩酸モルヒネ注 10/50/200mg アンベック注 10/50/200mg	1/20~1/10	30分	1~3時間	1~3時間	1~2時間	12時間	一時的な対処法としてしている。速効性で、激痛に対して緊急対応できる。モルヒネの副作用が強い時の代替法となる。専門的な手技が必要(活用できる施設に限りがある)。自己管理が困難。ADLが制限される。感染などの合併症の対策が必要。
皮下	塩酸モルヒネ注 10/50/200mg	1/20~1/10	30分	1~3時間	1~3時間	1~2時間		
硬膜外	塩酸モルヒネ注 10/50/200mg	1/20~1/10	30分	1~3時間	1~3時間	1~2時間	12時間	

表10: モルヒネの代替薬の使用法とその特徴 (岡田ら, 1999; 村上ら, 2001; 的場ら, 2001; 三谷らa, 2001; 三谷らb, 2001; 高宮, 2003; 後明ら, 2003; JAPIC2004; Robert Twycross, Andrew Wilcock2002より)

貼付	一般名	商品名	鎮痛効果の目安	効果開始までの時間	最大効果までの時間	効果判定(使用後)	作用時間	基本処方の使用間隔	特徴
経皮	フェンタニル	デュロテップパッチ 2.5/5/7.5/10mg	鎮痛効果の目安 資料p.29換算表参照	吸収開始 2時間	17~48時間	24~72時間	72時間	72時間	低侵襲性である。頻回投与が不要。モルヒネに比べて副作用が軽度。注射剤や坐剤などに比較して投与方法が簡便である。在宅などの使用に便利である。皮膚温40度以上で吸収率が30%程度増加するので入浴や電氣毛布などで長時間は温めないように注意を要する。脂溶性が高いので脂肪の多い患者の腹部などは避ける。パッチをばがした後、13~25時間はフェンタニルの効果が続く。貼付部に皮膚のかぶれが見られることがある。発作的な痛みに対しては、レスキューを使う。
持続注射	クエン酸フェンタニル	フェンタネスト注 0.1mg	モルヒネ注射薬を1とした場合: 1/100	直ちに	3~5分		30~45分	-	モルヒネやブプロピルフィンの副作用(眠気・嘔気・嘔吐・せん妄・混乱)が少ない。がん疼痛に対しては、保険適応外である。*持続皮下注射の場合には、吸収の限界がある。
皮下・筋注	塩酸ブプレノルフィン	ザルバン注 0.2/0.3mg レバタン注 0.2/0.3mg	モルヒネ注射薬を1とした場合: 1/50	5分以内	5分以内		6~9時間	8~12時間	鎮痛効果が協力で、モルヒネの代替薬として用いられる。精神神経系副作用が少ない。有効限界(1日量で2~4mg)がある。激しい吐き気・嘔吐・めまい・幻覚・離人感・もうろう状態などの副作用の出現の個人差が大きい。モルヒネとは、部分的に拮抗作用がある。
		レバタン坐剤 0.2/0.4mg	モルヒネ内服を1とした場合: 1/50	60分	2時間		8~12時間	8~12時間	
経口	塩酸オキシコドン	オキシコドン錠 5/10/20/40mg	モルヒネ内服を1とした場合: 2/3		2~5時間		12時間	12時間	経口投与による体内利用率がモルヒネよりもきわめて高く、有効限界がない。また、モルヒネよりも副作用は少ない。便秘・嘔吐・眠気などの副作用がある。
筋注	塩酸トラマドール	トラマール注 100mg	モルヒネ注射薬の 1/10	30分	30分~1時間		4~5時間	4~5時間	オピオイド様副作用は、コデインやモルヒネに比べて有意に少ない。便秘の発生も少ない。2003現在内服薬治療中である。

*鎮痛効果の目安は、あくまで目安であり、個人の身体状態を詳細に観察しモルヒネから他剤へ切り替えたあとに適切な増減を行うことが必要である。

<表9・10引用文献>

岡田美賀子・梅田恵桐山(1999)別冊ナーシング・グッド・プラクティスによるナーシングのための最新がん患者のペインマネジメントEvidence-based Nursing Practiceの探求 日本看護協会。

村上敏史・的場元弘・外須美夫(2001)C.第3段階へのステップアップとモルヒネのほめ方々々々ミナルケア,1110月増刊号,47-55。

的場元弘・村上敏史・外須美夫(2001)硫酸モルヒネ所法制細粒剤(モルヒネ細粒) - 新しいモルヒネ製剤「ターミナルケア」ミナルケア,1110月増刊号,56-59。

三谷浩之・的場元弘・外須美夫(2001)H.モルヒネの注射剤の使い方「ターミナルケア」ミナルケア,1110月増刊号,79-82。

三谷浩之・的場元弘・外須美夫(2001)I.モルヒネの代替薬「ターミナルケア」ミナルケア,1110月増刊号,83-87。

的場元弘(2002)モルヒネによる薬物療法 田村恵子(編)Nursing Mook14がん患者の症状マネジメント(p.48-52) 学習研究社。

後明郁男・平塚良子・塚原悦子・佐藤健太郎・上島悦子・豊島博行・福田一郎・岩尾英木・若田百一・大谷卓弘・神野進・曾我文久・内藤正誠・清水信幸・横山重子・納所妙子・牧洋子(2003)がん終末期・難治性神経筋疾患進行期の症状コントロール増訂版「ターミナルケア」にたざさわる人たちへ、後明郁男・平塚良子・佐藤健太郎・神野進(編) 南山堂。

佐藤英徳(2003)がん緩和医療と医師～現状と展望～がん看護3(3):183-186。

高宮有介(2003)新しいオピオイド製剤ががん看護3(3):191-194。

(財)日本医薬情報センター(JAPIC)(2002)医療薬日本医薬品誌 第27版(じほう)(E-1)。

Robert Twycross, Andrew Wilcock(2002)武田文和監訳(2003)Symptom Management in Advanced Cancerトワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント 医学書院。

2) モルヒネ

モルヒネ製剤とは、ケシ科植物の果皮に含まれるアヘンアルカロイドの一種で、 μ 受容体に作用し、強力な鎮痛作用をもたらす。強オピオイドの代表薬であり、麻薬指定薬。反復しても蓄積傾向がない。モルヒネの体内動態は、多くが小腸で吸収され、肝臓と小腸粘膜で代謝され、代謝物として、主として糸球体濾過によって尿中に排泄される。痛みに加えて、呼吸困難、強い咳や下痢を対象にも使われる。催吐作用や止瀉作用は鎮痛必要量より少ない量で現れ、催眠作用や呼吸抑制作用は鎮痛必要量よりも多い量で現れる。

モルヒネの種類

塩酸モルヒネ（塩酸モルヒネ末[®]、塩酸モルヒネ錠[®]、塩酸モルヒネ注[®]、アンペック坐[®]、アンペック注[®]、プレペノン）

硫酸モルヒネ（MS コンチン錠[®]、MS ツワイスロンカプセル[®]、カディアンカプセル[®]、カディアンスティック[®]、モルペス細粒[®]）（JAPIC,2002）－詳細についてはV-3 参照

3) フェンタニル（フェンタネスト注[®]、デュロテップパッチ[®]）

モルヒネの代替薬として開発され、効力はモルヒネの200倍に相当するといわれている。 μ 受容体に結合しモルヒネと同じ作用をもつが、催眠作用が少ないなど、半減期が短いため副作用が出にくい。他のオピオイドの副作用に苦渋している場合には、変更により大部分は対処できる。

4) オキシコドン（オキシコンチン錠[®]）

オキシコドンは、アヘンからコデインとモルヒネを製造する過程で生じるデパインから合成される。オキシコドンの鎮痛効果は投与経路によって異なり、静注ではモルヒネの1/2~1/3程度であるが、経口投与ではモルヒネの1.5~2倍程度の鎮痛効果と考えられている（高宮，2003）。

IV

鎮痛剤の上手な使い方

1 レスキュー・ドーズ (rescue dose)

1) レスキュー (追加投与) の必要性

がん疼痛マネジメントにおいて、普段のがんによる痛みはよくマネジメントされているのに、寝返りなどで身体を動かしたときに急な痛み (突発痛: incident pain, breakthrough pain) に襲われることがよく経験される。このような急な痛みに対応するためには、モルヒネの緊急的なレスキューが必要となる。また、持続性のモルヒネやフェンタニルパッチでがんの疼痛マネジメントしているときには、レスキュー用のモルヒネをあらかじめ用意しておくことが大切となる。すなわち、レスキューには薬剤の血中濃度が定常状態に達するまで用いるものと、定常状態に達してからも突然現れる breakthrough pain に対するものと2つある (上島悦子, 2003)。

2) レスキュー・ドーズ (レスキューによる1回の投与量) の使い方 (図9)

一般的に、痛みが起き始めたときに1日投与量の1/6~1/10程度、持続注射の1~2時間量を1回量として投与する。速効性の薬剤を使用するのが原則であり、経口投与している場合はモルヒネ末、モルヒネ水が最も適している。

モルヒネ水の場合、最大効果出現時間が投与後30~60分以内であるので1時間後にレスキュー・ドーズの追加が可能である。持続注射の場合は、最大効果出現時間が投与後15分程度であるため、20分後にレスキュー・ドーズの追加が可能である。

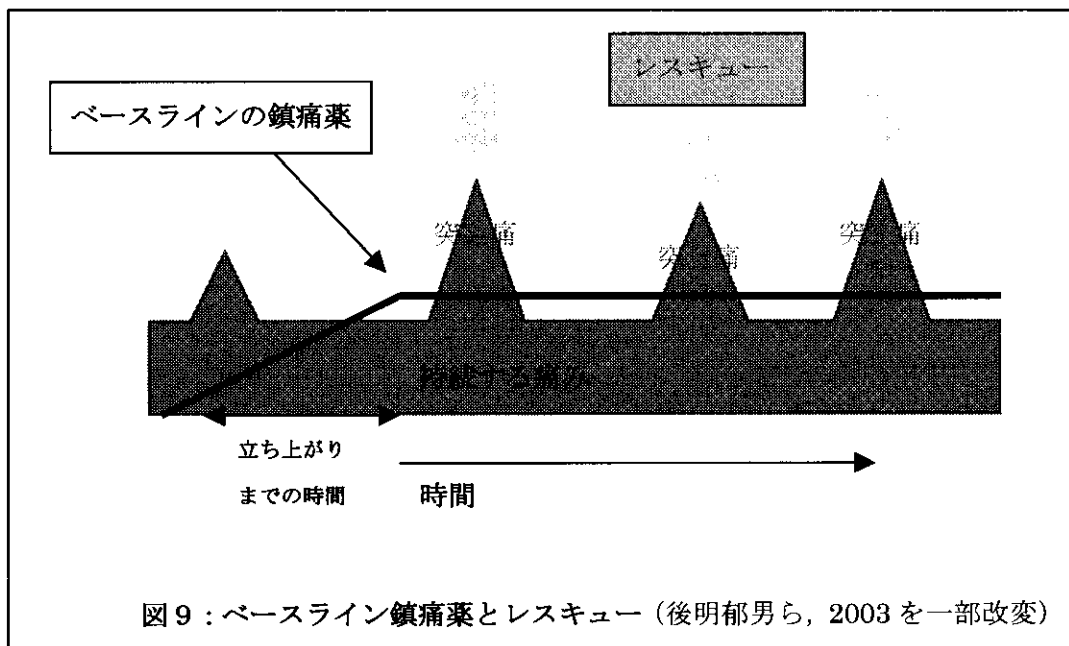
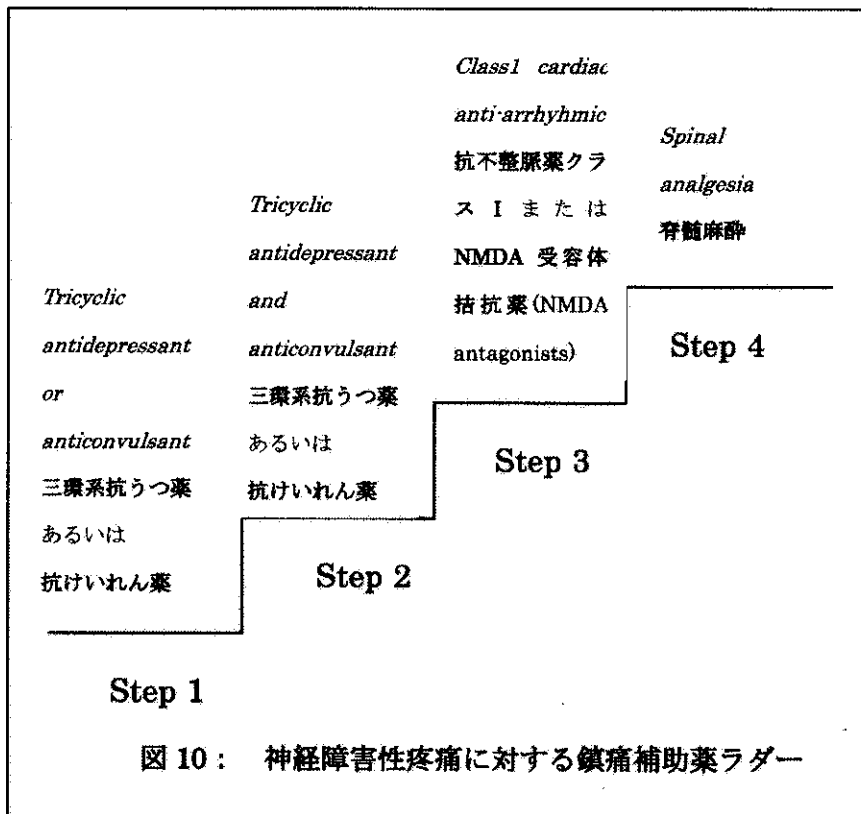


図9：ベースライン鎮痛薬とレスキュー (後明郁男ら, 2003 を一部改変)

レスキューの第1の意義は突発痛に対する対処法を患者自身に持たせることで、突発痛の苦痛を素早く自力で回避することである。患者に、自分自身が主体的に治療に参加しているという体験をしてもらうことにもなる。第2の意義は、レスキューの使用状況が基礎を成している痛みの指標（インディケーター）になることである。頻回のレスキューの使用は、痛みそのものが **breakthrough**（ブレイクスルー）しつとあると判断する根拠となり、それまでの基礎鎮痛薬の1日量に前日のレスキューの総量を加えたものを、新たな1日量として処方する。このように、レスキューの使用状況を把握していることは、オピオイド療法の処方設計に欠かせないものであり、患者が介護者に、レスキューの使用状況や痛みの程度や副作用と思われる事柄の簡単なメモ（痛み日記）をつけてもらうと非常に役に立つ（後明郁男ら，2003）。

2 鎮痛補助薬

オピオイド鎮痛薬はすべてのがんの痛みには有効ではない。オピオイドの効果が不十分あるいは無効の痛みの1つとして神経障害性疼痛があるが、コントロールは非常に難しい。治療法はまだ十分に確立されたものはないが Twycross は図 10 のような方法をあげている (Twycross, R.G., 1995)。



1) 鎮痛補助薬の特徴

鎮痛補助薬は、非オピオイド・オピオイド鎮痛薬の効果を高める目的で使用される薬剤のことである。鎮痛補助薬には、以下にあげる特徴を持つ（林章敏，2003）。

- ① 主たる薬理学的作用としては鎮痛作用がない
- ② 鎮痛薬と併用すると、鎮痛効果を高める
- ③ 特定の状況下で鎮痛効果を出現させる

2) 鎮痛補助薬の適応

鎮痛補助薬が適応となるのは、以下のような状況である（林章敏，2003）。

- ・ モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬を適切に使用したにもかかわらず、十分な除痛が得られない場合
- ・ 副作用のため、オピオイド鎮痛薬をそれ以上に増量できない場合
- ・ 除痛は得られているが、副作用のためにオピオイド鎮痛薬の減量が必要な場合

以下に主な鎮痛補助薬の作用機序および適応について示す（中村めぐみら，1999；岡田美賀子，梅田恵，桐山靖代，2002；柏木哲夫，恒藤暁，細井順，池永昌之，2000）。また、それぞれの投与量および副作用については巻末の一覧表（表 11）に示す。

①向精神薬－ハロペリドール（セレネース[®]）、

鎮静作用などにより2次的に鎮痛効果をもたらす。不安や興奮を伴う錯乱状態によく用いられる。制吐作用もあるため副作用対策にも使われる。

* ハロペリドールの投与量が多く長期になる場合、ハロペリドールによる椎体外路症状が出現する可能性がある。

* ハロペリドールによる悪性症候群（高熱になり死亡に至る malignant syndrome）が重篤な副作用である。

②抗けいれん薬－カルバマゼピン（テグレート[®]）、バルプロ酸ナトリウム（デパケン[®]）、フェニトイン（アレビアチン[®]）、クロナゼパム（ランドセン[®]）

神経の障害部位で発生する異常放電の抑制や神経の過興奮の抑制によると考えられているが、詳細は明らかでない。神経障害性疼痛、特に電気が走るような放散痛に有効である。

③抗不整脈薬（局所麻酔薬）－メキシレチン（メキシチール[®]）、リドカイン（キシロカイン[®]）、酢酸フレカイド（タンボコール[®]）

末梢においては局所麻酔作用を持つ。神経障害によって起こった異常放電をその持続時間を短縮させることなどにより抑制することで鎮痛効果が出現すると考えられている。電撃性と持続性の両方の神経障害性疼痛に有効。

④NMDA（N－メチル－D－アスパラギン酸）受容体拮抗薬－ケタミン（ケタラール[®]）、

デキストロメトルファン（メジコン[®]）

侵害刺激を伝達する興奮性のアミノ酸の作用を媒介する NMDA 受容体に拮抗することで、特に脊髄後角でのシナプス伝達を抑制しワインドアップ現象を減弱することで鎮痛効果を発揮する。少量でも神経障害性疼痛に効果がある。

⑤ コルチコステロイドーベタメタゾン（リンデロン[®]）、デキサメタゾン（デカドロン[®]）、プレドニゾロン（プレドニン[®]）

抗浮腫作用によって神経の圧迫を軽減させるほか、プロスタグランジン産生抑制作用によって抗炎症作用をもたらす鎮痛効果を発揮する。またヒスタミンなど、他の発痛物質の産生を抑制するともいわれている。

⑥ その他

- ・抗うつ薬ーアミトリプチン（トリプタノール[®]）、イミプラミン（トフラニール[®]）、クロミプラミン（アナフラニール[®]）、ノルトリプチン（ノリトレン[®]）、アモキサピン（アモキサン[®]）、トラゾドン（デジレル[®]）

抗うつ薬は痛みの伝達を抑制する性質を持つセロトニンとアドレナリンの細胞への再取り込みを抑制することでこれらの作用を強め、侵害刺激の伝達を抑制すると考えられている。また、三環系抗うつ薬はモルヒネ血中濃度を上昇させる。神経障害性疼痛のうち持続する感覚異常に有効である。

- ・抗不安薬ージアゼパム（ホリゾン[®]、セルシン[®]）

抗不安作用、鎮静作用により 2 次的に鎮痛効果をもたらす。筋れん縮による疼痛に効果がある。

3 オピオイドローテーション

がん患者の 80%は、オピオイド鎮痛薬による鎮痛を要する疼痛の体験をしている。そのオピオイド鎮痛薬には有効限界があるものや、坐剤や注射など剤形が限られたりするものがあることで、モルヒネに頼るしかないという状況があったり（土井,志真,下山.2003）、増量しても効果的な鎮痛が得られずオピオイド鎮痛薬の副作用コントロールが難しいため十分な除痛がはかられない場合もあり、そのような患者の痛みをどのようにして除去するかということは大きな課題であった（土井,志真,下山.2003）。しかし、経皮吸収型のフェンタニルの貼付剤や 24 時間徐放性製剤、塩酸オキシコドン徐放薬の登場により、使用できる強オピオイド鎮痛薬の種類が増えたため、より効果的に鎮痛剤を使用できる可能性がでてきた（土井,志真,下山.2003）。

オピオイドローテーションとは、一つのオピオイド鎮痛薬を副作用の軽減や良質な疼痛管理を目的に他のオピオイドに置換することである(Mercadante S:1999)。今、痛みの治療

表11: 鎮痛補助薬

一般名	商品名	投与量	副作用
抗うつ薬	アミトリプチリン	10-25mg/回、就寝前から開始、必要時50-100mgまで増量	眠気、口渇、便秘
	イミプラミン	10-25mg/回、就寝前から開始	口渇、便秘、悪心、嘔吐
	クロミプラミン	12.5-25mg/回、就寝時注射の場合、5%ブドウ糖250-500mlに加えて、2-3時間かけて落とす	眠気、口渇
	フルトピリン	10-25mg/回就寝時、1日150mgまで増量可能	口渇、便秘、眠気は少ない
	アモキサピリン	25-75mg/回就寝時、1日300mgまで増量可能	口渇
	トラゾドン	75-100mg/回就寝時、1日200mgまで増量可能	眠気、口渇、便秘
	ハロプリロール	0.5-0.75mg就寝時または1日3-4回	錐体外路障害
	シアゼパム	2-10mg/回就寝時または1日2-3回	眠気
	セルジ	5-11mg	眠気
	カルバマゼピン	100-200mg/回、就寝時、数日ごとに100-200mgずつ増量、1日600mgまで増量可能	鎮静が強く、だるさ、吐き気、落ち着きのなさなど
抗けいれん薬	バルプロ酸ナトリウム	200-400mg/回、1日2-3回、数日ごとに100-200mgずつ増量、1日300-600mgまで増量可能	鎮静、吐き気、末梢のけいれん、食欲増進など
	フェニトイン	1日150-300mg/分3	鎮静、健忘、だるさ、複視
	クロナゼパム	眠前0.5mgで開始し、以後日中も0.25mgずつ追加、最大3mgまで増量	眠気、薬剤耐性は数週で起こる、大量投与でふらつきが起こることが多い、退薬症候を起しやすいため比較的大量に投与している場合には突然中止することは避けるべきである
向不整脈薬	メキシチール	50-150mg/回、1日3回、数日ごとに増量。最大900mg/日	吐き気が最も多く、これを避けるために食物と同時に摂取することが推奨されている
	リドカイン	30-160mg/時で持続静注または皮下注。少量から開始し漸増する	有効血中濃度は1.5-5ug/mlであり、6ug/ml以上では副作用の発現頻度が増し、局所麻酔中毒を起こす可能性がある
NMDA受容体拮抗薬	ケタミン	100-400mg/日を持続皮下/静注	嘔気、陶酔感、浮遊感、施行不能などの精神症状
	デキストロメトルファン	15-30mg/回、1日3回、疼痛管理に使用する場合には1日量90-270mgまで増量可能	眠気、めまい、吐き気、便秘
コルチコステロイド	ベタメタゾン	4-12mg/日投与し、最初の3-5日間にパルス投与し、効果判定して漸減していく10-14日投与して戻るべき改善がなければ、3-5日かけて漸減して中止する、効果があれば維持量として2-4mg使用する	消化管の潰瘍、感染症の誘発など
	デキサメタゾン	上記の7倍の量	消化管の潰瘍、感染症の誘発など

岡田美賀子、梅田恵、桐山靖代(2002). 最新ナースのためのがん患者のペインマネジメント. 日本看護協会出版
 川股知之、並木昭義(2003). 鎮痛補助薬4) NMDA受容体拮抗薬. 総合臨床52(8), 2374-2379
 財団法人日本医薬情報センター(2002). 医療薬日本医薬品集. じほう
 聖路加国際病院看護部緩和ケア検討会症状マネジメントグループ(1999). がん疼痛マネジメントマニュアル. 医学書院
 下山直人、高橋秀徳、戸谷美紀、下山恵美(2003). 鎮痛補助薬1) 抗けいれん薬、抗不安薬. 総合臨床52(8), 2358-2362
 末永和之、佐野隆信(2003). 鎮痛補助薬3) ステロイド. 総合臨床52(8), 2369-2373
 林草敏(2003). 鎮痛補助薬2) 抗うつ薬、抗不安薬. 総合臨床52(8), 2363-2368

資料3 モルヒネの副作用に対するケア

WHO方式がん疼痛治療法の普及により、モルヒネの使用量が増加してきており、それに伴いモルヒネの使用による副作用も注目されている。そこで、ここでは出現頻度の高い副作用に焦点をあて記述することとする。

I

便秘

1

定義

便秘とは、大腸内の糞便の通過が普通よりも遅れ、腸内に停滞し、排便が困難な状態をいう。その特徴は、排便回数の減少、硬く乾燥した糞便、排便時の強度な怒責と排便後の残便感などである（高木ら,1999）。

モルヒネによる便秘は、最も頻度が高く、患者の苦痛も強く問題になりやすい。この副作用には耐性が生じないため、モルヒネの投与と同時に予防的に緩下剤を使用する必要がある（平賀ら 2002）。

2

メカニズム

モルヒネが中枢性迷走神経および腸管筋神経叢やコリン性神経終末内のオピオイド受容体へ結合することで、腸管の蠕動抑制と肛門括約筋の緊張がおこり、腸管の運動性の減退と胃内容物の通過が遅延することで起きる。また、中枢性の作用により、排便反射の抑制も起こる。これに加えて、がんの進行に伴う水分摂取不足、食事の摂取不足、筋力低下や運動不足、がんの転移による直腸・膀胱障害なども関連し、便秘を増強させる。また、その他の薬剤（抗コリン作動性の薬剤や抗鬱剤、鎮痙剤）の副作用によることもある（McCaffery,M., Beebe,A.,1989;表,1998;伊藤ら,2001;岡田,1999;後明ら,2003;堀,明神,2003）。

3

対策

便秘によって、腹部膨満感、食欲不振、嘔気・嘔吐が引き起こされたり、便秘が強度になることによって麻痺性イレウスまで伸展することがある。高齢者ではせん妄を引き起こすこともあり、便秘の予防的な対応は非常に重要である（堀,明神,2003）。そのためにはまず、モルヒネ投与以前の排便習慣の確認と便の性状の確認を行うことが必要である。

また、現在患者のことで明らかになっている情報（なぜ便秘が起きているのか、便秘のメカニズム）を患者に説明し、患者・家族の便秘のマネジメント能力と予防技術がどの程

度あるのかをアセスメントする。また、患者が上手く症状について説明できないときには代弁者となり、医師とコミュニケーションをとらなければならない。また、セルフコントロールができるようにアプローチすることが重要となる（内布ら,1998）。

*薬物療法

予防的な対策が必要であるので、モルヒネ投与開始と同時に始める。便の水分量を増やし便をやわらかくさせ（浸透圧性緩下剤）、大腸の動きを刺激し、蠕動運動を亢進させること（刺激性緩下剤）が基本である。消化管狭窄が疑われる場合には、便の軟化のみを行う（堀,明神,2003）。

看護師は、患者に薬物がどのような効果があるのかを説明する。服薬が確実に管理がなされているかどうか、薬物で便秘がマネジメントできているかどうかのアセスメントを行い、患者が便秘に対してセルフケアが行えるようにサポートを行う。

強度の便秘によって、摘便や浣腸が必要になる場合には、患者が憩室炎の既往をもっていないか、腸管に浣腸ができないような問題がないかどうかの確認を行う必要がある。

*排便習慣の確立

プライバシーを守り、排便環境を整え、できるだけ排便しやすい姿勢の工夫を行い、便意を抑制しないように工夫することが必要である。リラックスして排便ができる時間を確保するように指導する。

*食事療法

便を軟化させ、消化管蠕動を促す食事の工夫を行う。水分が摂取しやすいように、果物やカキ氷などを勧めたり、蠕動運動を亢進させるために、炭酸ソーダや蜂蜜などを摂取することも勧められる。急激な繊維の摂取は、腹部膨満感を強めるため、徐々に繊維の多い食事を摂取することを勧め、繊維質の多い食事の紹介を行うことも必要である。

*運動療法

適度な運動は、全身の循環状態を改善し、腸の蠕動運動を亢進することができる。しかし筋力や体力の低下した状態では患者の状態にあった方法を用い、他動運動を含めて行う必要がある。

*電法・指圧・マッサージ

*心理的ケア

精神的動揺や緊張状態は、便秘につながる。リラックスできるようなケアや不安を軽減する配慮が必要である。また、「しもの世話だけにはなりたくない」などと排泄への思いは個人によって様々であるため、コミュニケーションをとりながら、慎重に援助を行うようにする必要がある。

また、自らがセルフコントロールに取り組めるように心理行動的なアプローチも必要となる。

II

嘔気・嘔吐

1 定義

嘔気・嘔吐は、のどのつまりや腹部のむかつき、または息苦しいといった主観的な感覚から成り立ち、緩やかにあるいは突然に嘔吐という結果をむかえる。嘔気は主観的、個人的な体験であり、他人によって観察できるものではなく、個人が内臓の不快感やのどの後ろの不快感を認知するものである。嘔吐は、胃や十二指腸、空腸の内容物を口を通して力強く排除することである。嘔気と嘔吐に共通して関連する条件は、逆流、嘔吐を催す、そして、くりかえすということである（Larson, Halliburton, Dijulio, 1993）。

2 メカニズム

モルヒネによる嘔気・嘔吐の出現は、以下の3つのメカニズムが考えられる。

- 1) 第4脳室にある化学受容体引き金帯（CTZ）に存在するドパミン受容体をモルヒネが直接刺激し、嘔吐中枢に伝わり嘔吐が起きる（表,1998;平賀ら,2002;宮野、小井戸、中山ら 2003）。
- 2) モルヒネにより胃前庭部（胃下部）の緊張が高まることで、運動が低下し、胃内容物が停留することで胃内圧亢進がおこり、求心性神経を介してCTZや嘔吐中枢を刺激することで嘔気・嘔吐を引き起こす（岡田ら,1999;平賀,2002;後明ら,2003）。
- 3) モルヒネが前庭器を介してCTZを間接的に刺激し、嘔吐中枢に伝えられ、悪心・嘔吐を生じる（McCaffery M, Beebe A, 1989, 宮野,小井戸,中山ら,2003）。

3 対策

モルヒネの投与を開始したときの嘔気・嘔吐は、以後の疼痛治療の妨げとなることが多い。モルヒネ投与時から予防的な対策が必要である。この症状は、1～2週間で耐性ができるので制吐剤などの投与を中止することが可能である（表,1998;平賀ら,2002）。嘔吐の状況（いつ、どのようにその症状があるのか、その症状に対する解釈はどうか、食事の摂取、便通など）を確認し原因とメカニズムを見極め対応することが望まれる。また、メカニズムを明らかにし、それにあった制吐剤の選択のために嘔気・嘔吐時の状況（出現時間、出現回数、嘔気の種類、嘔吐のパターンなど）を患者に記録してもらうことも必要である。また、日常生活の中で嘔気を予防する工夫する必要がある。

*薬物療法

中枢性制吐剤の投与がおこなわれるが、症状が強いために経口投与が難しい場合には、注射剤を使用する。1～2週間経過後、制吐剤を減量もしくは中止して経過を観察するが、それでも症状が強い場合は、モルヒネの変更を検討する。

*服薬指導

モルヒネを使用する際に、モルヒネによる嘔吐のための制吐剤の使用方法を説明しておくことが重要である。制吐剤には、その副作用として眠気を起こすものがあり、転倒などに注意しなければならない。

*食事の工夫

臭いが少なく、あっさりとしたものを摂取するようにしたり、個人の嗜好にあわせて食事の工夫をする。

*環境調整

部屋の食事のにおいや薬物の臭いが症状を増加させるため、換気を十分に行い、必要な場合は、脱臭剤を用いる。また、採光や温度・湿度が影響することもあるため、患者と相談しながら、患者にとって過ごしやすい環境を整えていく（木澤、吉津、角田,2002）。また、緊張をほぐしリラックスできるように音楽を聴いたり読書ができるような環境調整も必要である。

*心理ケア

嘔吐のメカニズムはよくわかっているが、嘔気のメカニズムについては未詳のところが多い。よって患者の抱えている不安やさまざまな思いが関連し嘔気が起きていることもあるため、患者の体験を明確にし不安を軽減することも必要である。

III

眠気

1 定義

眠気は、名前を呼んだり軽い刺激を与えることですぐに覚醒するもので、覚醒後には正常な会話が可能であり、見当識障害や意識混濁を伴わない状態のことである（平賀ら,2002）。

2 メカニズム

上位中枢と脊髄レベル両方でのモルヒネの作用に起因しており、モルヒネが鎮痛量に達していない時には、使用量がかなり多くても鎮静が起こらないのが普通である（後明ら,2003）。患者の状態の悪化に伴い、肝機能や腎機能障害を伴うようになると、モルヒネの代謝産物である M6G（morphine-6-glucronate）が蓄積し、傾眠が生じやすくなる。痛みが無くなったことでそれまで不眠であった患者が急に眠れるようになったということも考えられる。強い眠気が生じたときには、モルヒネの過剰投与、電解質バランス異常、疲

労の蓄積などを考える（岡田ら,1999）。思うように覚醒が得られないときには、鎮痛補助薬として使用している抗うつ薬や向精神薬の併用が原因であることもある（後明ら,2003）。

3 対策

投与の初期に生じるので、作用機序は明らかではないが、軽い眠気であれば、2-3日で耐性ができるため、あらかじめ患者に知らせておくことが重要である（WHO,1986）。鎮静が強ければ、患者のQOLが高まったとはいえず好ましくない状態である。患者の眠気がどのような状態であるのかを把握し早期に対応することが必要である。

患者の意識状態を正確に把握する必要がある、鎮静されていることで疼痛の訴えがなくなっている場合もあるため、患者の言動をよく確認する必要がある。

***薬物投与**

痛みが残っておりモルヒネの増量が必要な場合は、眠気が消失してから増量を行う。モルヒネ投与後1週間以上で眠気が解消しない場合は、モルヒネの1日量を減量するか、あるいは1日量を減量せずに、投与回数を増やし1回量を減らす。速効性製剤から徐放性製剤に変更したり、内服から持続注射に変更することで眠気に対処できる場合もある（真野,2003）。また、覚醒作用のある塩酸メチルフェニデート（リタリン）の併用も考慮する。除痛が得られた状態での眠気については、薬物の過剰投与が考えられるので減量を考慮する必要がある。

***服薬指導**

モルヒネ投与初期に出現することと2-3日で耐性ができ、自然に消失することを患者・家族に説明しておく。また、除痛により寝不足の解消のため一過性に眠気が強くなることがあるが、これは病的な状態ではないので経過観察することが必要であることも伝えておく。

モルヒネによって痛みがしているのかどうかに加えて眠気の状態がどの程度であるのか、眠気が生活に影響を与えていないか、眠気が持続していないかを観察し、異常があればすぐに伝えることを伝えておく。

また、軽度の眠気であれば、カフェインを含んだ飲み物の使用で解消される場合があるため、症状が出現した場合にはカフェインを勧める。