

容性の高いプロトンポンプ阻害薬が勧められる。60歳を超え高齢者や、水・電解質不良状態、間質性腎炎、および他の腎毒性薬や腎排泄性化学療法法の同時投与を受けている患者では、腎毒性を防ぐために慎重にNSAIDを処方しなければならぬ。

適切なオピオイドと投与経路の選択

治療を始める前に、基礎的な疼痛メカニズムを判定し、疼痛症候群を診断する。適切なオピオイドの選択は難しい場合があり、患者の疼痛強度と現在の鎮痛療法によって異なる。米国で一般に用いられているオピオイドは、モルヒネ、ハイドロモルホン、フェンタニール、オキシコドンである。別のオピオイドの等鎮痛用量に切り替えると、鎮痛と副作用のバランスがとれることがある。オピオイドローテーションと呼ばれるこのアプローチは現在広く受け入れられており、反応不良な疼痛に対してするために用いられている¹⁴。経口経路と非経口経路を切り替える際は、それによる過剰投与や過少投与を避けるために、相対的有効性を考慮しなければならない。等鎮痛用量比率、オピオイドの至適用量の設定、および維持がアルゴリズムに示されている（疼痛-C）。たとえば、モルヒネ/ハイドロモルホン0.75～1.5 mgと等しい）、オピオイド約5であり（モルヒネ5 mgはヒドロモルホン0.75～1.5 mgと等しい）、オピオイドローテーションの際にはこれを考慮する必要がある。

メサドンの薬物動態には個人差があるため（半減期が長く、8～120時間以上の範囲）、癌患者への使用が非常に難しい。メサドンは半減期が長く、効力が高く、薬物動態の個人差が大きいため、低めの用量から開始し、突出痛への対応を十分に行いながら、効果に応じて慎重に増量していかなければならない。これを使用する場合は、事前に疼痛管理専門医に相談することを考慮するべきである。

プロポキシフェン、メペリジン、アゴニスト・アントアゴニスト混合薬、部分的アゴニスト、およびブプラセボは癌患者には勧められない。メペリジンとプロポキシフェン

は腎毒性も引き起こす可能性があるため、腎機能障害や脱水の患者には勧められない¹⁵。癌性疼痛の管理には、純粋な作動薬（コデイン、オキシコドン、オキシモルホン、フェンタニールなど）が最もよく用いられる。半減期が短い方が長い鎮痛薬よりも効果に際した投与が容易であるため、半減期の短いオピオイド作動薬（モルヒネ、ハイドロモルホン、フェンタニール、オキシコドン）が望ましい¹⁶。

臨床現場では、「定期投与」、「屯用」、および「自己調節鎮痛法」という持続注入法が広く行われている。「定期」投与は、慢性疼痛患者の継続的疼痛緩和のために行われる。「レスキュー」は、これらの徐放性製剤を投与されている患者に併せた治療法として行われる。短時間作用型オピオイドのレスキューは、徐放/放出制御オピオイドでは緩和されない疼痛に用いられる（疼痛-C、2の2）。「屯用の」オピオイド投与は、痛みのない時期もある間欠的疼痛の患者に行われる。「屯用の」投与法は、急速な増量が必要な場合にも用いられる。自己調節鎮痛法では、鎮痛薬を「必要なだけ」（医師が設定した上限の範囲で）ポラス投与する機器を患者が自分で管理できる。

十分な鎮痛を確保した上で、最も低侵襲性で、容易で、安全なオピオイド投与経路を使用する。長期のオピオイド治療には経口経路が望ましい¹⁶⁻¹⁸。迅速な鎮痛効果の発現が必要な場合や経口投与に関連した副作用が現れている場合を除き、経口薬を服用できない患者にはまず経口経路を考慮するべきである。オピオイドを嚥下および吸収できない患者には、非経口（静脈内または皮下）持続注入が勧められる。

まだオピオイドを服用したことのない患者の疼痛評価7～10の疼痛や疼痛発作には、初期用量5～15 mgの経口硫酸モルヒネまたは同等物が勧められる。

現在オピオイド治療を受けている患者では、直前 24 時間の用量とレスキュードーズ (24 時間の用量の 10~20%) を計算する。レスキュードーズは 50~100%増量して投与する。以後の用量を決めるために、60 分ごとに再評価を実施する (疼痛-5)。

高度 (7~10) および中等度 (4~6) の疼痛または疼痛発作の患者の静脈内投与用量は、それまでのオピオイド投与によって異なる。高度の疼痛または疼痛発作のオピオイド未使用患者には、用量 1~5 mg の静脈内モルヒネまたは同等物が勧められる (疼痛-5)。オピオイドを使用中の患者には、1 日の静脈内モルヒネ当量の 10~20%増の用量が勧められる。再評価を 15 分ごとに実施し、以後のオピオイド用量を計算する。静脈内投与するオピオイドの以後の用量は、15 分後の再評価後の疼痛スコアによって決まる。

オピオイドを使用しておらず、疼痛評価が 4~6 の患者には、初期用量 5~15 mg の経口硫酸モルヒネまたは同等物が勧められる。初診時の疼痛が中等度で、オピオイド使用中の患者には、1 日の経口モルヒネ当量を 25~50%増やした用量が勧められる。このカテゴリーの患者の再評価は 4 時間ごとを実施する。最初の治療から 4 時間後の再評価で疼痛スコアの低下が 50%未満であったオピオイド未使用患者では、1 日の経口モルヒネ当量を 25~50%増やした用量を考慮する。最初の治療から 4 時間後の再評価で疼痛スコアが 50%以上低下していた場合は初期用量を「有効」とみなし、これを 4 時間ごとに投与する (疼痛-6)。

急性痛に対する最初の対応と治療が終われば、患者に総合的再評価を実施する。患者にとって許容できるレベルの快適性と機能が達成されている場合には、NCCN 成人の癌性疼痛委員会は、レスキュードーズを共に使用する徐放性製剤への切り替え、非オピオイド鎮痛薬、副作用の管理、介入的処置、ならびに心理社会的および教育的介入を勧める (疼痛-3)。以後の治療は、患者の以後の疼痛評価スコアに基づいて

決める。

患者の目標期待が達成されている場合、あるいは最初の薬物療法の後の総合的再評価で疼痛が軽度 (1~3) であった患者には、その後のフォローアップが勧められる (疼痛-4)。ルーチンのフォローアップ頻度は、患者の状態や施設の基本に応じて最低 3 カ月ごとに設定する。患者には書面でフォローアップ計画を示し、投薬計画遵守、来院予約の維持、および臨床医によるフォローアップの重要性を指導する (疼痛-4)。

介入戦略

患者の中には、薬理的治療を行っても疼痛管理が不十分であったり、副作用のためにオピオイド用量設定計画に耐えられない人がある。また、継続的な薬物療法よりも手技による選択肢を好む患者もいる。患者が十分な鎮痛状態に到達しない場合利用できる介入戦略にはいくつかの種類がある。鎮痛薬の局所注入 (硬膜外、クモ膜下、局所神経叢)、限局性疼痛症候群に対する神経切断術 (たとえば椎間関節または仙腸関節痛や内臓痛には腹腔神経叢/上下腹神経叢の神経破壊を使用する)、経皮的椎体形成術/圧迫骨折セメント固定術、経皮的椎間板減圧術、および神経刺激術 (たとえば末梢神経障害) が疼痛管理で成功することが証明されている (疼痛-7)。これらの方法は、一部の症例で痛みを訴えをなくし、疼痛レベルを有意に低下させて鎮痛薬の必要量を有意に減らしたりすることが実証されている。耐えられない眠気およびまたは混乱状態を生じる患者では、オピオイドのクモ膜下投与を考慮する。このアプローチは、多様な解剖学的部位 (たとえば頭頸部、上下肢、体幹部) からの疼痛がある患者で鎮痛を向上させられる有用なツールである¹⁹。

付加的治療

特定の疼痛状況に応じた付加的戦略も考慮することができる。炎症痛、骨痛、神経の圧迫または炎症、神経障害性疼痛、および抗腫瘍療法に反応すると思われる疼痛に対する個別の推奨事項が示されている（疼痛-E）。全体的に、神経障害性疼痛は他の病態生理による疼痛に比べてオピオイドに反応しにくい。

神経障害性疼痛症候群には通常、鎮痛補助薬など、その他の治療法が適応となる²⁰。たとえば、オピオイドによって十分に緩和されない神経障害性疼痛の患者には抗痙攣薬や三環系抗鬱薬を試用するが、オピオイドを忍容できない、または十分な鎮痛法を施されていない癌患者には腹腔神経叢ブロックを行う。

薬理学以外の専門家に相談して物理的方法（たとえばマッサージや理学療法）や認知療法（たとえば催眠法やリラクゼーション）を行えば、薬理学的介入に対する極めて有益な補助療法となり得る（疼痛-I）。

心理社会的支援（疼痛-F）、教育活動（疼痛-G）、および鎮痛薬の副作用の低減にも注意を向ける必要がある。薬物の併用により、癌患者には便秘、悪心、傾眠、オピオイド誘発性神経症状（譫妄、興奮、ミオクローヌス、痛覚過敏）、運動および認知障害といった副作用が一般的に見られる。これらの副作用を予防、低減するために、適正な管理が必要である（疼痛-D）。また、疼痛評価を継続的に行って医療記録に記載し、患者の疼痛が十分に管理されていること、および治療目標が達成されていることを確認しなければならぬ。さらに、専門家に相談すると、癌患者の難しい問題に役立つ介入の提供に役立つ場合がある。

まとめ

ほとんどの患者の癌性疼痛は、適切な技術と安全な薬物によってうまく管理するこ

とができる。このガイドラインに含まれている疼痛管理の全部のアプローチは総合的なものである。これは客観的疼痛評価に基づいており、薬理学的および非薬理学的介入の両方を利用し、患者の継続的再評価を必要としている。NCCN 成人の癌性疼痛委員会は、ここに示したアルゴリズムを系統的に適用して注意深くモニターし、個別の患者のニーズに合わせて調整すれば、大多数の患者の癌性疼痛は十分に管理することができると考えている。

参考文献

1. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl 1986;3:S1-226.
2. Cohen MZ, Easley MK, Ellis C et al. Cancer pain management and the JCAHO's pain standards: an institutional challenge. J Pain Symptom Manage 2003;25(6):519-27.
3. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M et al. The epidemiology of cancer pain. Cancer Invest 2005;23(2):182-90.
4. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. Eur J Pain 2005;9(2):195-206.
5. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994;330:592-596.
6. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: Mechanisms, syndromes, and clinical controversies. J Pain Symptom Manage 1997;14:99-117.
7. Mercadante S. Malignant bone pain: Pathophysiology and treatment. Pain 1997;69:1-18.
8. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. Cancer Surv 1988;7:195-208.
9. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program: Past, present, and future. J Pain Symptom Manage 1996;12:65-72.
10. Hewitt DJ. The management of pain in the oncology patient. Obstetrics and Gynecology clinics of North America 2001;28(4):819-46.
11. Caraceni A, Weinstein SM. Classification of cancer pain syndromes. Oncology 2001;15(12):1627-40.
12. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995;61:277-284.
13. Soetenga D, Frank J, Pellino TA. Assessment of the validity and reliability of the University of Wisconsin Children's Hospital Pain scale for Preverbal and Nonverbal Children. Pediatr Nurs 1999;25(6):670-6.
14. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. J Pain 2003;4(5):231-56.
15. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. JAMA 2003;290(18):2476-2479.
16. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. Oncology (Huntingt) 2004;18(12):1499-515.
17. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of opioid analgesic therapy in the management of cancer pain. Cancer Control 2000;7(2):132-141.
18. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet 1999;353:1695-1700.
19. Panchal SJ. Intrathecal Pumps. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 2000;4(3):137-142.
20. Chen H, Lamer TJ, Rho RH et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. Mayo Clin Proc 2004;79(12):1533-45.

推奨文献:

Kochhar R., Legrand SB, Walsh D et al. Opioids in cancer pain: Common dosing errors. *Oncology (Huntingt)* 2003;17(4):571-579.

Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* 1997;70:109-115.

III. 発表業績など

主任研究者：中村清吾

分担研究者：黒井克昌

大野真司

岩田広治

秋山 太

発表業績

主任研究者：中村 清吾

1. 岩田広治、戸井雅和、黒井克昌、中村清吾：炎症性乳癌全国アンケート結果．
乳癌の臨床 21 (2)：201-208、2006
2. 嶋田元、中村清吾：諸外国における医療情報セキュリティ基準．
病院設備 48 (5)：515-521、2006
3. 中村清吾：乳がんを見逃さないために 一早期発見と治療方針の立て方一．
治療学 39 (2)：150-152、2005
4. Seigo Nakamura : Present Role and future perspectives of the evaluation of the effect of
primary chemotherapy by breast imaging. Breast Cancer 11(2) : 134-138, 2004
5. 中村清吾：術前診断プロセス 一標準化とバリエーション． 臨床外科 59 (9)：1103-1107, 2004
6. S Nakamura, S Ohno, M Toi, Y Takatsuka, K Kuroi, H Iwata, et al. : Cyclophosphamide, epirubicin and
fluorouracil followed by docetaxel(CEF-DOC) as preoperative chemotherapy in primary operable
breast cancer:Evaluation of chemotherapeutic response by breast MRI Journal of Clinical
Oncology 22 :79s, 2004
7. N Kohno, K Aogi, H Minami, S Nakamura, et al. : A randomized, doubled-blind, placebo-controlled
phase III trial of zoledronic acid in the prevention of skeletal complications in Japanese women
with bone metastases from breast cancer. Journal of Clinical Oncology 22 : 44S, 2004
8. 中村清吾：MRI、PET による乳癌診断． 外科治療 90 (6)：970-976、2004
9. 中村清吾：E B M実践のための文献検索． 臨床と薬物治療 23 (3)：282-285、2004
10. 中村清吾 (編著)：乳癌MRI 診断アトラス、医学書院、東京、2004
11. 中村清吾：EBM とクリニカルパス． 理学療法学 30 (3)：166-169、2003
12. 中村清吾：女性性を考慮した手術の工夫 一乳癌一． 産科と婦人科 70 (9)：1211-1216、2003
13. 中村清吾：乳房腫瘍． 産科と婦人科 70 (11)：1525-1529、2003
14. 中村清吾：画像診断に基づく術式選択 - 三次元 MRI による広がり診断と画像ガイド下手術
日本外科学会雑誌 103 (11)：794-798、2002
15. Seigo Nakamura : 3D Imaging of intraductal spread of breast cancer and its clinical
application for navigation surgery. Breast Cancer 9(4) : 289-295, 2002
16. 中村清吾：NCCN のガイドライン． 血液・腫瘍科 44 (5)：339-344、2002

分担研究者：黒井 克昌

1. 黒井克昌、田中智香子、坂東裕子、佐治重衡、林 和雄、戸井雅和：
進行・再発乳癌に対する biweekly paclitaxel 療法の有用性． 癌と化学療法 29(1) :55-60、2002
2. 黒井克昌、富永 健：
長期にわたり Goserelin が著効を示した乳癌肺転移の 2 例． 癌と化学療法 29(4):589-596、2002
3. 黒井克昌、田嶋勇介、中西 誠、熊谷一秀：
乳房切除術後の漿液腫に対する tacking suture の効果． 乳癌の臨床 17(4) :311-315、2002

4. Kuroi K, Bando H, Saji S, Toi M : Weekly schedule of docetaxel in breast cancer:evaluation of response and toxicity. Breast Cancer 10(1) : 10-14, 2003
5. Kuroi K, Tominaga T : Metastasis of breast carcinoma to rectus abdominis muscle. Breast J 9(1) : 58-59, 2003.
6. 黒井克昌 : 乳癌の骨格筋転移. 癌の臨床. 49(2) : 123-126、2003
7. 黒井克昌、戸井雅和 : 男性乳癌. 癌と化学療法 30(5) : 599-605、2003
8. Kuroi K, Bado H, Saji S, Toi M : Protracted administration of weekly docetaxel in metastatic breast cancer. Oncol Rep 10(5) : 1479-1484, 2003.
9. Kuroi K, Shimozuma K : Neurotoxicity of taxanes:symptoms and quality of life assessment. Breast Cancer 11(1) : 92-99, 2004.
10. 黒井克昌 : 女性化乳房症の管理. 医事新報社 (No4239) 4239 : 120-121、2005
11. Katsumasa Kuroi, Masakazu Toi, Hitoshi Tsuda, Masafumi Kurosumi, H Akiyama:
Unargued issues on the pathological assessment of response in primary systemic therapy for breast cancer. Biomed Pharmacother 59: S387-S392, 2005
12. Katsumasa Kuroi, Kojiro Shimozuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi, Shinya Saito. Pathophysiology of seroma in breast cancer. Breast Cancer 12(4) : 288-293, 2005

分担研究者：大野 真司

1. Masuda T, Kataoka A, Ohno S, Murakami S, Mimori K, Utsunomiya T, Inoue H, Tsutsui S, Kinoshita J, Masuda N, Moriyama N and Mori M.
Detection of occult cancer cells in peripheral blood and bone marrow by quantitative RT-PCR assay for cytokeratin-7 in breast cancer patients.
Int J Oncology 26 : 721-730, 2005.
2. Kataoka A, Ohno S, Sagara Y, Inoue H, Murakami S, Esaki T and Oshima A.
Team approach to providing the multidisciplinary medical treatment derived by the patients and their family.
Breast Cancer 12(1) : 21-25, 2005.
3. Iwata H, Nakamura S, Toi M, Shin E, Masuda N, Ohno S, Takatsuka Y, Hisamatsu K, Yamazaki K, Kusama M, Kaise H, Sato Y, Kuroi K, Akiyama F, Tsuda H, Kurosumi M.
Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma.
Breast Cancer 12 : 99-103, 2005.
4. Saeki T, Takashima S, Terashima M, Satoh A, Toi M, Osaki A, Toge T, Ohno S, Nomura N, Fukuyama Y, Koizumi W, Taguchi T.
A Japanese phase I study of continuous oral capecitabine in patients with malignant solid tumors.
Int J Oncol 10 : 51-57, 2005.
5. 大野真司、大島彰 :
悩みや不安を軽くするために チーム医療によるサポート
別冊 NHK きょうの健康 乳がん : p96-p103、2005.

6. 大野真司：
乳房扇状部分切除術（2）
乳癌の手術 改訂第3版 編集 霞富士雄、植野映、出版 南光堂、p108-p119、2005.
7. 大野真司：
がん治療とチーム医療：266-267、
臨床研修指導医のためのポケットマニュアル 2005、編集 / 畑尾正彦、2005（分担執筆）
8. 大野真司、内田陽子、山口博志、井上博道、片岡明美、大谷弘行、大島彰：
癌告知とインフォームド・コンセントにおける narrative based medicine.
臨床外科 第60巻、第9号 別冊 p1109-p1116、出版 医学書院、2005.
9. 片岡明美、大野真司、宇都宮徹、森正樹：
分子マーカーによる検査法の発展
治療学、vol.39 no2.p139-145、出版 ライフサイエンス、2005

分担研究者：岩田 広治

1. 岩田広治、三浦重人：乳がん手術の現況とその根拠 腋窩リンパ節臨床的陽性例における郭清
日本外科学会雑誌 103（11）：831-834、2002
2. 岩田広治、三浦重人：エビデンスから見直す癌術後患者のフォローアップ
乳癌患者の術後フォローアップ. 臨床外科 57（6）：745-750,2002
3. 岩田広治、三浦重人：規約改訂に基づく TNM 分類シミュレーション.
乳癌の臨床 16（1）：28-33、2001
4. Iwata H., et al. Localization of gelatinolytic activity can be detected in breast cancer tissues by film in situ zymography. Breast Cancer 8:111-115, 2001

分担研究者：秋山 太

1. 徳留なほみ、秋山太：乳癌のリンパ管侵襲と予後の臨床病理学的検討.
乳がんの臨床 19（5）：482-487、2004
2. M Sawai, F Akiyama : Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent
in heavily pretreated patients with HER-2/NEU-overexpressing metastatic breast cancer.
TUMORI 90(1), 40-43, 2004
3. S Nishimura, F Akiyama, et al. : What is the predictor for invasive in non-palpable breast cancer with
microcalcifications? Breast Cancer 11(1):49-54, 2004
4. 小倉廣之、秋山太、他：術前化学療法を施行した進行乳癌の組織学的効果と予後.
乳癌の臨床 18（3）：260-265, 2003
5. 小倉廣之、秋山太、他：術前化学療法併用乳房温存手術の断端診断.
乳癌の臨床 18（1）：7-75、2003
6. M Makita, F Akiyama, et al. : Endoscopic classification of intraductal lesions and histological diagnosis.
Breast Cancer 9(3) : 200-225, 2002

IV. CD による添付資料概要

公開国際研究会 映像資料 (2006 年 10 月開催)

「非浸潤性乳管がん (DCIS) —治療の可能性と限界—」

研究会 映像資料 (2007 年 1 月開催)

「乳がん診療ガイドライン日米対比 外科療法／放射線療法」

公開国際研究会

「非浸潤性乳管がん (DCIS) ー治療の可能性と限界ー」

開催日：2006年10月15日

映像資料

1. 2005年非浸潤性乳管がん 診断状況に関するアンケート結果

公開研究会

「乳がん診療ガイドライン対比 外科療法・放射線療法」

開催日：2007年1月13日・14日

映像資料一覧

1. 総論と各論

- | | |
|----------------------|----------------------------------------------------|
| ① 中村清吾 | JCCNB 日米比較 |
| ② 中村清吾 | 中村 1
「乳がん診療ガイドライン 日米対比 外科・放射線療法」 |
| ③ 中村清吾 | 中村 2 |
| ④ Joan McClure(NCCN) | Tokyo Breast 1.07 |
| ⑤ Robert A Swarm | Cancer Pain |
| ⑥ Krystyna Kiel | |
| ⑦ Stephen B.Edge | Guideline Development January 2007
「放射線療法 質問一覧」 |
| ⑧ 林 章敏 | NCCN ガイドライン コメント
「疼痛・その他の症状のコントロール」 |

2. グループワーク

- | | |
|-------|-----------------------------------------|
| ① A 班 | 転移性乳癌に対する放射線療法 |
| ② B 班 | 乳癌切除後の胸壁照射 |
| ③ A 班 | 温存手術後の放射線治療 |
| ④ B 班 | NCCN 研究会「はじめに」 |
| ⑤ B 班 | 外科第二班「乳癌治療ガイドラインにおける日米の相違点・その他」 |
| ⑥ B 班 | プレゼンテーション 1 「非浸潤性乳管癌に対しては、乳房温存術は推奨されるか」 |

200622037A

本研究報告書には下記の CD-ROM が添付されています。

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
乳癌診療におけるグローバルスタンダードの導入と質的評価検討に関する研究. 平成 18 年度 総括・分担研究報告書

