

- ◆ 痛みの経過を詳しく問診すること
- ◆ 患者の心理状態を把握すること
- ◆ 理学的な診察を丁寧に行うこと
- ◆ 必要な検査を指示し、自ら検査結果を判定すること
- ◆ 薬以外の治療法についても考えること
- ◆ 鎮痛効果を監視すること

4. 痛みの治療

痛みのマネジメントの3つの重要なポイントとして、オピオイドの偏見など種々の問題を理解する、痛みを継続的に評価し再評価を続ける、そして、痛みの治療がある。がん性疼痛の治療は次の3つに分けられる。

1) 鎮痛薬(WHO方式三段階除痛ラダー)

- ①NSAIDs、②弱オピオイド、③強オピオイド

WHO方式三段階除痛ラダー	
第1段階	非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)かアセトアミノフェンのいずれかの薬剤が用いられる。
第2段階	弱オピオイドの追加投与を行う。この追加投与によって鎮痛効果は相加的になる。
第3段階	第1段階の薬剤に強オピオイドの追加投与を行う。
第1段階から第3段階までを通じて検討される薬剤として、鎮痛補助薬がある。	

2) 鎮痛補助薬

- ①抗癌薬、②抗うつ薬、③抗不整脈薬、④NMDA受容体拮抗薬、⑥抗不安薬、⑤ステロイド

3) 非薬物療法

理学療法、神経ブロック、鍼灸など

5. 鎮痛薬の役割と使用法の基本原則

「WHO方式がん疼痛治療法」では、抗がん剤投与、手術、放射線療法などの「がん病変の治療」以外の痛みの治療法として、鎮痛薬を主軸とした薬物療法を第一選択としている。がん患者の痛みは経過とともに増強するため、長期間にわたって痛みを放置することは患者自身にとって不利益なばかりでなく、難治性の頑固な痛みへと変化してしまう。難治性疼痛の出現を防止するためには、鎮痛薬などにより早期に除痛することが重要である。

がん患者の持続性の痛みを鎮痛薬によって効果的に治療するためには、下記の基本原則を守って治療を行う。

- ① なるべく簡潔な経路で投与する。(by mouth)

患者の自立性を助ける経口投与がもっとも望ましい。

坐剤投与や注射は経口投与が不適切な場合のみに用いる。

- ② 時刻を決めて規則正しく投与する。(by the clock)
薬剤の作用時間が途切れないように投与間隔を決める。
- ③ 痛みの強さに相応した鎮痛効力の薬を選ぶ。(by the ladder)
WHO 方式三段階除痛ラダーに従って治療のレベルを上げていく。
オピオイドを避けて第 1 段階を引き伸ばさない。
- ④ 除痛に必要な個別的な量を患者ごとに求める。(for the individual)
オピオイドによる鎮痛では、患者ごとに必要量が大きく異なる。
病状の進み方によって増量のペースも大きく異なることを理解する。
- ⑤ そのうえで細かい配慮を (attention to detail)
鎮痛薬の副作用の予防策を併用する。
治療への不安や疑問、病状の変化による投与経路の変更の必要性などに注意を傾ける。

6. 鎮痛薬の使用法の実際

重要なポイントは、

- ◆ 適切な薬物療法を行う
- ◆ 良好な鎮痛が得られるまで適量を見つける。
- ◆ 副作用を予測し対応する。
- ◆ 基本的には時間を決めて投与する。
- ◆ 突出痛に対応する。
- ◆ 鎮痛補助薬を考慮する。

1) 非オピオイド鎮痛薬

非オピオイド鎮痛薬にはアセトアミノフェンと非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)がある。非オピオイド鎮痛薬は軟部組織や筋組織へのがん湿潤による痛みにも有効であるが、非オピオイド鎮痛薬には有効限界があるため、一定量になると増量してもそれ以上の効果は得られない。非オピオイド鎮痛薬が十分な効果をあげない場合は、オピオイド鎮痛薬を追加する。

アセトアミノフェン

解熱鎮痛薬。肝代謝、中枢鎮痛作用がある。オピオイドとの相乗効果があると報告されている。胃腸、腎障害が少なく、血小板凝集能への影響は低い。胃潰瘍にも使用できる。抗炎症効果はないが、第 1 ステップ薬として使用できる。

NSAIDs

NSAIDs はプロスタグランジンの産生を抑制することにより鎮痛効果を現す。骨転移巣には腫瘍細胞によって産生されるプロスタグランジンが高濃度に存在するため、NSAIDs はオピオイド鎮痛薬が反応しにくい骨転移による痛みにも有効である。しかし、NSAIDs は同時に胃粘膜のプロスタグランジンの産生も抑制するため、胃炎や胃潰瘍など胃粘膜障害の原因になる。

当院採用薬：アスピリン、ソランタール 100mg 錠、ナイキサン 100mg 錠、ブルフェン 100mg 錠、ペオン 80mg 錠、ボルタレン 25mg 錠、ボルタレン 37.5mg カプセル、ポンタールシ

ロップ、ポンタール 250mg カプセル、モービック 10mg 錠、ロキソニン細粒、ロキソニン 60mg 錠、ロルカム 4mg 錠、
インダシン 25mg, 50mg 坐剤、ボルタレン 12.5mg, 25mg, 50mg 坐剤
ロピオン 50mg 注

2) オピオイド鎮痛薬

オピオイド鎮痛薬は、弱オピオイド鎮痛薬と強オピオイド鎮痛薬の 2 群に分けられ、そのほとんどが麻薬に指定されている。

オピオイド製剤使用のポイント

- ◆ 痛みの変動が激しく、投与量の変更が必要なときには作用時間が短い薬剤で調節する。
- ◆ 必要であれば最初は静注薬を使用する。
- ◆ 短時間作用性の薬剤から徐放製剤へ移行する
- ◆ 突出痛に対しては短時間作用性の薬剤を適宜、追加投与し、微調整する。

① 弱オピオイド鎮痛薬

「WHO 方式三段階除痛ラダー」の第 1 段階の薬物が無効であるか、あるいは副作用などで使用できない場合は、弱オピオイド鎮痛薬を追加、または単独で用いる。代表的な薬剤はこれまでリン酸コデインであったが、平成 16 年 4 月にオキシコンチンが発売されてからオキシコンチン 10mg/日も弱オピオイドを代表する薬剤となった。

リン酸コデイン

4 時間ごとに 30～120mg の範囲内で経口投与ができるが、この範囲の量より多くなると、得られる鎮痛効果に比べて副作用が多くなる。

オキシコドン

強オピオイド参照。

② 強オピオイド鎮痛薬

「WHO 方式三段階除痛ラダー」の第 2 段階の薬物が効果不十分な場合は、弱オピオイド鎮痛薬を強オピオイド鎮痛薬に切り替える。強オピオイド鎮痛薬の代表はモルヒネであり、臨床で使用されているモルヒネ製剤には、塩酸モルヒネ末、塩酸モルヒネ水溶液(オプソ内服液)、塩酸モルヒネ錠、塩酸モルヒネ坐剤(アンペック坐剤)、塩酸モルヒネ注射液及び硫酸モルヒネの徐放製剤(MS コンチン錠、カディアンカプセル、モルペス細粒)などがある。モルヒネ以外では、オキシコドン(オキシコンチン錠)、フェンタニル(デュロテップパッチ、フェンタネスト注射液)、ブプレノルフィン(レペタン坐剤、注射液)がある。

モルヒネ

有効限界がなく、適切に使用すれば上限なく増量できる。腎障害がある場合、眠気、呼吸抑制に注意を要する。

オキシコドン

日本のみの 5mg 製剤は WHO 方式第 2 段階としての役割をもつ

経口製剤同士でのローテーションがはじめて可能

力価はモルヒネの 2/3

吐き気、眠気が少ない

中間代謝産物のオキシモルフォンは除痛や眠気に影響はなく、腎障害下でのリスクはモルヒネより少ない。

せん妄、かゆみが少ない

フェンタニル

フェンタニル貼付剤(デュロテップパッチ)はオピオイド未投与の患者には使用できない。他のオピオイドで導入し、一定量まで増量できたら切り替える。

モルヒネに比べて消化管への作用が少なく、モルヒネからフェンタニルへの変更で下剤の減量や中止が可能。

眠気やせん妄などの頻度はモルヒネより低い。

代謝物であるノルフェンタニルは活性がなく、腎機能障害患者でも副作用が生じにくい。

ブプレノルフィン

部分的作動薬で、モルヒネと同じような作用をもつ。同一経路でモルヒネの 30 倍の鎮痛効果。モルヒネのような腎不全における中間代謝産物の蓄積はなく、透析患者にもモルヒネより安全に使用できる。

3) オピオイドの作用時間

薬剤 (商品名)	効力比	効果発現までの 時間	最大効果までの 時間	効果持続時間
フェンタニルパッチ (デュロテップパッチ)	100	1~2 時間	17~48 時間	72 時間
オキシコドン徐放錠 (オキシコンチン)	1.5	12 分	2~3 時間	8~12 時間
モルヒネ末、水、錠 (オプソ)	1	10 分以内	30 分~1 時間	3~5 時間
モルヒネ徐放錠 (MS コンチン、モルペス)	1	1 時間	2~4 時間	8~14 時間
モルヒネ徐放製剤 (カディアン)	1	30 分~1 時間	6~8 時間	24 時間
モルヒネ坐剤 (カディアン)	1~1.5	20 分	1~2 時間	6~10 時間
モルヒネ注射薬	(静注)3	直ちに	直ちに	-
	(皮下注)3	数分	10~20 分	-

4) レスキュー

レスキューとは、

レスキューとは、基本となるモルヒネが処方されている状態で痛みが残存または増強した場合に追加投与される臨時のモルヒネのことである。

痛みが残存している状態はモルヒネの不足を意味する。レスキューの役割は不足しているモルヒネを補うことである。

レスキューには即効性のモルヒネ末、モルヒネ水、モルヒネ錠が用いられ、1回量は基本投与されているモルヒネの1日量の1/6が目安である。

レスキューの効果的な使用方法

- ① 痛みを我慢させずに早め早めに使用する。
 - ◆ 痛みの出現しはじめに使用する。
 - ◆ 痛みが軽度だからといって我慢させない。
 - ◆ 1時間経って痛みが取りきれなければ再度使用する。
 - ◆ 定期的徐放性製剤の時間と重なっていても、即効性のあるレスキューを併用する。
- ② 痛みの出現が予測される時に予防的に使用する。
 - ◆ 体動前(食事、検査前など)
 - ◆ 入浴時などルートをはずす場合
- ③ レスキュー使用後は必ずその効果と副作用を確認する。
 - ◆ 痛みの程度、眠気の程度、呼吸状態

7. オピオイドの副作用と対策

モルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬は多くの薬理作用を持つので、鎮痛に用いるときにも鎮痛作用以外の薬理作用が出現しうる。その出現の予防が必須である。予防策が不十分であると、患者の拒薬につながることもある。

副作用症状	治療法	処方例
便秘	緩下薬	カマ、プルゼニド、アローゼン、ラキシベロン
嘔気、嘔吐	制吐薬	ノバミン、セレネース、プリンペラン、ナウゼリン、トラベルミン
眠気	経過観察、精神刺激剤	リタリン
排尿障害	コリン作動薬、 α ブロッカー	ベサコリン、ハルナールD
発汗	室温調節、衣服交換	
かゆみ	抗ヒスタミン薬、抗セロトニン薬	アタラックスP
精神症状	経過観察、向精神薬	セレネース、リスパダール、セロクエル
モルヒネ不耐症	オピオイドローテーション	

8. オピオイドローテーション

- 1) オピオイドローテーションとは、
オピオイドをほかのオピオイドに変更することである。



2) 適応

- ① あるオピオイドの副作用によりそれ以上増量が困難なとき
- ② あるオピオイドを増量しても鎮痛効果が十分得られないとき
- ③ 患者の全身状態の変化により(腎機能悪化、経口摂取不能など)オピオイドの投与経路の変更が必要なとき

3) 注意点

- ① オピオイドの効果、副作用には個人差がある。
- ② ローテーション後には鎮痛効果の減弱が見られることがある(退薬症状に注意)

4) 投与量換算

MS コンチン錠 (モルヒネ)	オキシコンチン錠 (オキシコドン)	アンベック坐薬 (モルヒネ)	デュロテップパッチ (フェンタニル)	モルヒネ注 (モルヒネ)
30	20	15~20	-	10~15
60	40	30~40	2.5mg	20~30
90	60	45~60	モルヒネ換算	30~45
120	80	60~80	45~134mg	40~60
150	100	75~100	5.0mg	50~75
180	120	90~120	モルヒネ換算	60~90
210	140	105~140	135~224mg	70~105
240	160	120~160	7.5mg	80~120
270	180	135~180	モルヒネ換算	90~135
300	200	150~200	225~314mg	100~150

9. 鎮痛補助薬

鎮痛補助薬とは、次の目的で痛みマネジメントに使われる薬剤の総称であるが、狭義には第3番目のみを指すことが多い。

- ◆ 痛みに伴う精神的症状の解消
- ◆ 鎮痛薬の副作用の予防
- ◆ モルヒネなどの鎮痛薬に抵抗性の特殊な痛みの治療

モルヒネが効きにくい痛みには、神経因性疼痛、筋肉痛、骨転移痛、感染などの炎症痛、体動時痛、骨折の痛み、交感神経関与の痛みがある。

神経因性疼痛は、がんが神経に浸潤し、神経を損傷することにより生じる痛みで、「焼けるような痛み」、「電気が走るような痛み」、「普通では痛みとは感じない刺激(服がすれるような程度の刺激)で感じる強い痛み」などが生じる。このような神経障害性の痛みには、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不整脈薬などを併用して対応するが、保険適応はない。

当院採用品を分類すると：

抗痙攣薬・・・リボトリール、テグレトール、デパケン、アレビアチン

抗うつ薬・・・トリプタノール、トフラニール、パキシル

抗不整脈薬・・・キシロカイン、メキシチール

NMDA 受容体拮抗薬・・・ケタラール、アポノール、メジコン

抗不安薬・・・セルシン、ホリゾンなど

ステロイド・・・リンデロン、デカドロン、プレドニン

1) 抗痙攣薬(リボトリール、テグレトール、デパケン、アレビアチン)

抗痙攣薬は、安静時に発作的に繰り返されるような疼痛が適応である。患者の訴えとしては「電気が走る」「痛みが走る」「鋭い痛み」「刺すような痛み」などが「突然来る」と表現される性質の疼痛に有効である。抗うつ薬に比べ速効性であり、夜間の睡眠をも改善する。

① リボトリール(適応外)

ランドセンは 0.5mg 就寝前 1 回投与で、4～6 日ごとに副作用に注意しながら 0.5mg ずつ増量する。増量後は投与回数を 2～3 回にする。

② テグレトール(適応外)

WHO では、開始量を 100mg 日 2 回として 2～3 日ごとに 200mg ずつ増量する方法を示している。このように低用量から投与し、問題となる副作用が出現せず、また、血漿中濃度がてんかん発作の有効治療域の上限を超えない限りは、良好な効果が現れるまで増量し、最高 1200mg/日まで増量可能とされている。副作用としては、悪心、嘔吐、運動失調不安定感、眠気、混乱があり、もし出現すれば減量または中止する。また、骨髄抑制があるので、放射線、化学療法の患者には慎重に投与する。

③ デパケン(適応外)

200～400mg 分 2 回投与から開始し、増量は 2～3 日ごとに 200mg 程度とし、600～1200mg まで増量する。

④ アレビアチン(適応外)

経口及び注射剤があり、経口投与が困難になった場合でも投与可能である。100mg を就寝前 1 回または分 2 回から開始し、5～7 日ごとに 100mg ずつ増量し、400mg/日まで増量が可能である。

2) 抗うつ薬(トリプタノール、トフラニール、パキシル)

抗うつ薬は、「焼けるよう」「しめつけられる」「つっぱる」「しびれる」と表現される持続性の異常感覚的痛みにも有効性が高い。一方、疼痛が間欠的であったり、体位や動作によって誘発されたり、短期間に増強しているような場合には無効である場合が多い。

三環系抗うつ薬の鎮痛効果はうつ病の治療量より少量で認められ、効果も早く現れる。また患者の気分の変化を伴わずに鎮痛効果があり、抗うつ作用と鎮痛作用は必ずしも関連しない。したがって、抗うつ薬が有効であったからといって、精神的な痛みであったと考えることは短絡的である。

① トリプタノール(適応外)

開始量は 10mg/日、漸増法で 75mg/日までが目安。就寝前 1 回投与が原則。抗コリン作用が強く、口渇と便秘がときに非常に強く現れる。

② トフラニール(適応外)

1回 10mg を 1日 3回投与から開始する。

3) 抗不整脈薬(キシロカイン、メキシチール)

局所麻酔作用を持つ抗不整脈薬は、持続性または発作性の両方の痛みにも有効である。

① キシロカイン(適応外)

持続静注、持続皮下注による全身投与が試みられており、神経因性疼痛以外にも、例えば腸皮膚瘻の痛みやがん性腹膜炎の痛み、骨軟部への転移の痛みなどにも効くという報告がある。

② メキシチール(適応外)

経口及び注射剤があり、副作用として吐き気や嘔吐はあるが、食後に服用することにより軽減することができる。150~300mg 分3回投与から開始し、増量は2~3日ごとに維持量 150~450mg とする。

4) NMDA 受容体拮抗薬(ケタラール、アポノール、メジコン)

NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体が疼痛に関わっているが、その拮抗薬である。モルヒネの効きにくい体性痛に有効性が高く、神経因性疼痛のみならず、がん性腹膜炎の腹膜の痛み、腹水が溜まるときの腹壁や腹膜の伸展痛にも効果がある。また、オピオイドによる依存や耐性形成を抑制することがわかっている。

① ケタラール(適応外)

ケタラール使用にあたっての注意点

- ◆ モルヒネと併用し鎮痛補助薬として使うこと
- ◆ 除痛が不十分のまま長い時間経過するとニューロパシックペインの病態が悪化(固定化)するためケタラールの開始時期は早い方がよい。
- ◆ ケタラールでチャレンジテストを行うときは極めて少量の 2.5mg 程度の静注で行うのがよい。これ以上では不快な精神症状や心悸亢進などの副作用が生じて患者に嫌がられることがある。また、テストで有効性が不明でも、モルヒネと併用の 24 時間持続投与で有効な場合が多く、癌疼痛治療におけるケタラールの使用開始にあたっては必ずしもテストを行う必要はないように思える。
- ◆ 持続皮下注ではほとんどの症例で皮膚の発赤や硬結が出る。生食やモルヒネを混入してケタラール濃度を希釈することと、刺入部位を 1 日おきくらいに替えることが必要である。
- ◆ ケタラールを併用しても効果がない症例は躊躇せずキシロカインを試みる。

i) 注射剤

1日量 50~100mg の持続静注から開始し、効果を見ながら増量する。開始量が 200mg 以上の症例では、めまいや眠気などが多くなる。ケタラールの持続静注や持続皮下注では、悪夢などの覚醒反応が問題になることはない。持続皮下注では皮膚刺激が強い。短期間の投与で無効であっても、中枢神経の過緊張を抑制することが知られており、1~2 週間の投与後に効果がみられる可能性もある。

ケタラール持続皮下注入法

ケタラール 50～100mg/日より開始し、24 時間後の効果を判定しながら、25～50mg/日ずつ増量し、最大 300mg/日までであれば、ケタラールの副作用がほとんど現れずに鎮痛効果が得られる。モルヒネを内服しているときは、そのまま継続しながらケタラール併用を開始し、効果が不十分なときには、モルヒネ 2～3 割増量とケタラールの 25～50mg/日ずつの増量を、効果を判定しながら交互に行うのがよい。

ケタラール持続静注法

24 時間持続の静脈ラインがある患者では、その側管より持続皮下注と同様のケタラールを持続注入すればよい。たとえば、モルヒネ 60mg/日の静注で除痛不十分でケタラールを併用するとき、0.5ml/時、5 日間タイプのインフューザーに、モルヒネ 6mL+筋注用ケタラール 2mL+ドロレプタン 1mL+生食 3mL で合計 12mL/日とし、この 5 倍量、5 日分を充填し側管に接続する。ドロレプタンは制吐薬として著効を示すが、ケタラールによる不穏、せん妄などの精神症状の副作用予防としても有用である。

ii) 経口投与

- ① 経口投与では代謝物のノルケタミンが鎮痛効果に関与する。ノルケタミンは半減期が長く、1 日 3～4 回の投与でも十分である。推奨投与量にはばらつきがあるが、少量の経口投与で開始する。舌下投与もできる。ケタラールは、皮下投与量よりもかなり少ない経口投与量ですむことは、他の薬の場合と異なっている。精神面の副作用がよく起こるが、セレネース、セルシン、ホリゾン、ドルミカムで治療できる。開始量は 2～25mg の 1 日 3～4 回の内服とし、6～25mg ずつ増量する。1 日の内服量は 20～100mg 程度の報告が多いが、量が多いほど精神症状や眠気の副作用が多くなり、オピオイド鎮痛薬を減量しても消失しないときには、ケタラールの 1 回量を減らし、投与回数を増やす。苦くて飲みづらいので工夫する。

ケタラールシロップ

処方:	ケタラール筋注用	3ml	
	フェノバルエリキシル	10ml	
	単シロップ	2ml	
		15ml	3 分割とする

KM(ケタラール・モルヒネ水)シロップ

処方:	塩酸モルヒネ末	20mg	
	ケタラール筋注用	3ml	
	フェノバルエリキシル	10ml	
	プリンペランシロップ	30ml	
	ラキソベロン	1ml	
	単シロップ	10ml	
	水	6ml	
		60ml	6 分割とする

② アポノール(適応外)

60～300mg/日を 1 日 3 回。NMDA 受容体拮抗薬の中でも精神症状を生じにくいと考えられている。基礎実験では鎮痛効果のほか、モルヒネの作用増強、鎮痛耐性の抑制(効きが悪くならない)、

精神依存の形成抑制、退薬現象の抑制などが証明されている。

ケタラールで鎮痛が得られた症例で、アポノールに変更した場合には、120~180mg 程度で維持が可能。

③ メジコン(適応外)

45~60mg/日を1日3回。少量投与では鎮痛作用が得られない。最大投与量 1g。

5) 抗不安薬(セルシン、ホリゾンなど)

痛みに伴う精神的症状に用いる以外に、抗不安薬の中でも、セルシン、ホリゾンは不安を軽減し、筋の攣縮を抑えるのに有効である。

6) ステロイド(リンデロン、デカドロン、プレドニン)

神経圧迫による痛み、脊髄圧迫による痛み、頭蓋内圧亢進による頭痛の緩和にきわめて有用である。痛みの閾値を上げる作用もある。1日1回朝の投与を基本にする。分割投与の場合には、朝と昼の2回にする。

10. 非薬物療法

モルヒネが効きにくい痛み、鎮痛薬の副作用、鎮痛薬に対する偏見などから非薬物療法が必要とされる。

- ◆ 神経ブロック
- ◆ 脳神経外科的治療法
- ◆ 放射線照射
- ◆ 理学療法
- ◆ 心理療法

V. 痛み以外の身体的諸症状のマネジメント

1. 消化管閉塞による嘔気・嘔吐に対する薬物療法

腸閉塞による悪心の内科的治療にはセレネース(適応外)の持続皮下注入法が第一選択になる。少量から開始して効果をみながら増量する。ブスコパンの持続皮下注入により嘔気や痙痛が緩和される。これだけで効果が不十分であればハイスコの持続皮下注入法を少量から開始する。プリンペランは、痙痛や嘔吐を誘発することがあり、完全閉塞の場合では避けるようにする。

1) 抗コリン作用薬

- ① ハイスコ(適応外)の持続皮下注入(0.5~2mg/日)あるいは0.125~0.25mgを1日3~4回舌下投与。抗コリン作用により、直接嘔吐中枢に作用する。消化管閉塞の嘔気・嘔吐に対しては第一選択とも言われる。副作用として抗コリン作用の口渇、鎮静、目のかすみ、排尿遅延などのほかに呼吸や循環抑制もみられることがあるため、全身衰弱の著明な患者では少量から開始して慎重に投与する。また、持続投与した場合、せん妄を誘発しやすいので、とくに高齢者や衰弱の強い患者ではせん妄に注意する。有効限界は1日あたり5Aとされ、それ以上投与しても効果の増強はみられない。

- ② ブスコパン(適応外)の持続皮下注入(60~120 mg/日)
消化管の蠕動の低下、分泌抑制のため。

2) 抗ヒスタミン薬 抗ヒスタミン効果(H1 受容体拮抗剤)

- ① ピレチア(適応外)の筋注(5~25 mg/回)。
② アタラックス(適応外)の筋注または静注(25~50mg/回)。

3) ドパミン(D₂) 受容体拮抗薬

- ① プリンペランの持続皮下注あるいは持続静注(30~60mg/日)
上部消化管の停滞に適応。末梢性および中枢性(抗ドーパミン作用)に作用する。完全閉塞の場合には痙攣や穿孔を起こす可能性があるので注意する。錐体外路症状の出現する可能性あり。
② ナウゼリンの坐薬による投与(1回 30~60mg、1日 3~4回)。
プリンペランと同様の作用であるが、錐体外路作用は少ない。
③ セレネース(適応外)の持続皮下注入(5~15mg/日)。
ブチロフェノン系薬剤で、CTZ(D₂ レセプター)に作用する。
④ ノバミン(適応外)の 10~40mg/日の経口投与、または 10~40 mg/日の持続静脈内投与

4) 5-HT₃ 拮抗薬 嘔吐中枢、CTZ において 5HT-3 レセプターを拮抗する。薬価が高いのが難点

セロトニンタイプ 3(5HT₃) 受容体拮抗薬は、腸管のクロム親和細胞あるいは血小板から大量にセロトニン(5HT)が放出されている場合にとくに有効である。例えば、がん化学療法、腹部への放射線照射、腸閉塞(腸が拡張している場合)、腎不全などである。

5) その他の薬剤

- ① サンドスタチンの皮下注射または持続皮下注または持続静注(0.2~0.6mg/日)。
サンドスタチンは腸液の分泌を抑制し、腸管の減圧を行うことにより、嘔気・嘔吐を抑制する。最大の効果が得られるのは、ブスコパンの 72 時間後に比べ、サンドスタチンで 24 時間後と早い。消化管閉塞による嘔気・嘔吐の治療において、サンドスタチンの副作用はほとんど問題とならない。唾液の分泌が抑制されるため、口渇が起こり得るが、24 時間以内に消失するといわれる。また、インスリンの分泌が抑制されるために食後高血糖が起こることがあるが、一般に消化管閉塞がある患者は経口摂取量が少ないので、高血糖が問題になることは希である。しかし、耐糖能異常のある患者では、注意すべきである。むしろ、本剤を急に中止した場合の低血糖が問題となる場合があるので注意を要する。
② リンデロン 2~4mg を静注、またはサクシゾン 100~200mg を点滴静注する。
デカドロンは他の薬がすべて効果がなかったときに、しばしば制吐薬の「附加薬」として使用される。また、がん化学療法による嘔気に対して広く使われ、消化管閉塞による嘔気に対しても効果がある。デカドロンはおそらく化学受容体トリガーゾーンと催吐物質の血液脳関門透過を低下させ、脳幹部ニューロン内の γ -アミノ酪酸(GABA)を減少させることにより作用する。また、デカドロンは消化管閉塞において障害部における炎症性浮腫を減少させ、狭窄部を広げることにより効果をあげる。

2. 腹水と腹部膨満感

腹水に伴う症状は、腹部膨満感、腹部不快感、早期の飽食感などである。原因は腫瘍の腹膜播腫が

一般的であるが、低アルブミン血症、門脈圧亢進、二次性の高アルドステロン血症のことがある。

1) 薬による治療法

利尿薬:アルダクトン A 50~200mg/日とラシックス 20~80mg/日の併用(経口投与)。

2) 薬以外の治療法

腹水穿刺:利尿薬によるコントロールが困難となった場合、腹水穿刺を行う。

3. 高カルシウム血症

症状は、食欲不振、全身倦怠感、口渇、便秘などにはじまり、進行するに従い、嘔気、嘔吐、傾眠、脱水、せん妄などが現れる。いずれも非特異的な症状であるため、高カルシウム血症の疑いを持たないと見逃す可能性がある。

薬による治療法

生命予後が月単位で予測される患者に高カルシウム血症が発生した場合、ビフォスフォネート製剤(ビスフォナール、アレディア)による治療が有効である。ビフォスフォネートが有効なときには血清カルシウム値が 24~48 時間後から低下し始める。しかし、生命予後が週単位から日単位と予測される患者では、ビフォスフォネート製剤を投与しても、患者の症状マネジメントにつながらないことがある。したがって高カルシウム血症と診断したら、治療するか否かは患者の全身状態、生命予後などを総合的に判断する必要がある。

4. 呼吸困難

呼吸困難とは、呼吸に伴う不快な主観的感覚である。患者は「息が切れる」「呼吸が苦しい」と訴える。呼吸困難は癌末期患者のおよそ 30~70%にみられるとされている。呼吸困難の適切な対応はまずその原因を推定することである。腫瘍による肺、胸腔、胸郭への浸潤が呼吸困難をもたらすことが多いが、この他にも基礎疾患として COPD や心疾患にも注意する必要がある。

薬による治療法

① モルヒネ

モルヒネは呼吸中枢の反応を鈍くし、呼吸数を減らす結果、呼吸困難を緩和する。塩酸モルヒネ 1 回 3~5mg を 4~6 時間ごとの経口投与を開始し、呼吸困難が緩和する量へと増量調整する。増量は 20~30%の割合で行う。痛みのマネジメントに用いるモルヒネ量の 1/2 量で効果が得られることが多い。すでに疼痛治療を目的としてモルヒネが投与されている場合には、投与量を 20~50%増量することにより呼吸困難の改善を図る。

② コルチコステロイド

腫瘍による気管支の圧迫やがん性リンパ管症などの場合にコルチコステロイドが有効なことがある。デカドロンまたはリンデロン 4~8mg/日、あるいはプレドニン 30~60mg/日を経口投与、静脈内投与、皮下投与する。

③ セルシン、ホリゾン、ドルミカム

ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)は急性、慢性を問わず呼吸困難感の軽減に有用である。効果発現は、不安感の軽減によるところが大きく、不安が原因でないような呼吸困難感では効果がない。

とする意見もあるが、二酸化炭素に対する反応性の変化や、筋弛緩作用によって呼吸筋の過剰な緊張が低下することも関連している。セルシン注 2.5mg を舌下で投与すると、5 分ぐらいで効果が現れてくる。

モルヒネをどんどん増やしても、不安の軽減はうまくいかない。また、息苦しいときに、抗不安薬を経口投与するのは困難である。そのような場合には、ドルミカムを少量から開始する。

④ ハイスコ、ブスコパン

気道内分泌物が非常に増加している呼吸困難の場合、抗コリン作用があり、分泌物生産を抑制するハイスコが有効である。鎮静作用もあり、苦痛緩和になる場合もあるが、全身衰弱が強い患者では意識低下や呼吸・循環抑制があるので慎重に使用する。単独投与の場合は舌下(0.15～0.25mg、1日1～4回)を行うが、頻回の投与が必要な場合は持続皮下注入(0.5～1.5mg/日)を行うとよい。代替薬としてはブスコパン 20～60mg/日、持続皮下注入がある。

⑤ ラシックスの吸入(適応外)

ラシックスの吸入療法は投与量や投与法が確立していないが、著効する場合もあり、適応と投与法について検討中である。

Rp.【レシピ】別冊

2005年春号

Vol.4 No.2

処方の**教室**

ケーススタディ
がん性疼痛

川越 厚／河名万千子／澤田康文／折井孝男／竹内尚子／山口路子

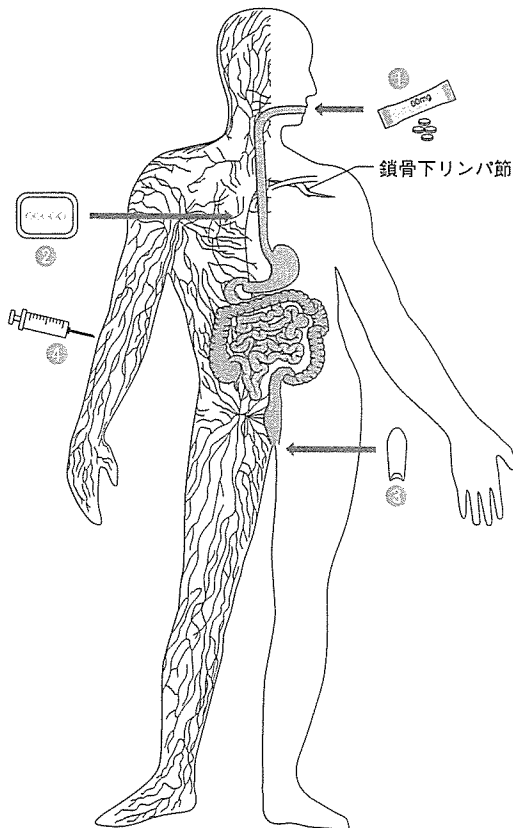
株式
会社 **南山堂**

Start-Up Questions

がん性疼痛

Q.1

次のオピオイド受容体作動薬の投与経路の空欄に該当するものを語群から選択しなさい。



剤形	A	錠剤・散剤	B	坐剤
	C	貼付剤	D	注射薬(皮下)

吸収過程の特徴

- イ. 初回通過効果を回避できる投与方法であるが、薬物の分子量や脂溶性によって毛細血管の透過性に影響を受ける。血流量も大きな要因となる。
- ロ. 食事の影響を受けずに、肝臓を通らず直接大静脈に移行するので、初回通過効果を回避できる。
- ハ. 門脈を経由して肝臓で代謝を受け、全身循環に入る。初回通過効果を受けやすいが、簡便性、安全性に優れた投与方法である。
- ニ. 投与部位での代謝も少ない上に、食事やpHの影響を受けず、直接体循環に移行し、肝臓での初回通過効果を受けない。

【解答欄】

	①	②	③	④
剤形				
吸収過程の特徴				

Q.2

次のオピオイド受容体が多く分布している脳内部位を選択し、それぞれのオピオイド受容体に対して作動する次の医薬品を分類しなさい。

脳内分布		医薬品	
イ. 脊髄	ホ. 視床下部	① モルヒネ	⑤ オキシコドン
ロ. 大脳皮質	ヘ. 扁桃体(核)	② コデイン	⑥ エンケファリン
ハ. 錐体外路	ト. 側坐核	③ ペンタゾシン	⑦ ナロキソン
ニ. 視床		④ フェンタニル	⑧ ブプレノルフィン

分類	存在部位	医薬品	
		アゴニスト	アンタゴニスト
A. μ 受容体			
B. δ 受容体			
C. κ 受容体			

メモ

- 脊髄** オピオイド受容体は痛み刺激の求心性入力を減少させる
- 視床** 嗅覚以外の痛覚などあらゆる感覚情報を大脳皮質に送る
- 視床下部** 神経内分泌に影響
- 扁桃体(核)** 視床下部などに連絡し、内分泌・本能行動に関係する情緒的および社会的学習に強く関連
- 側坐核** 前頭前野の神経は、側坐核に出力され、情動調節を行うと考えられている

Q.3 がん性疼痛管理に用いられる次の医薬品は、どのように分類されるか選択しなさい。

分類	A	麻薬性オピオイド鎮痛剤	B	非麻薬性オピオイド鎮痛剤	C	NSAIDs
	D	ステロイド	E	局所麻酔薬		

医薬品	分類	医薬品	分類
① 塩酸ブプレノルフィン (レベタン坐剤)		⑥ ロキソプロフェンナトリウム (ロキソニン錠)	
② リン酸コデイン (リン酸コデイン10%散)		⑦ フェンタニル (デュロテップパッチ)	
③ 塩酸リドカイン (キシロカインゼリー)		⑧ 塩酸ペンタゾシン (ソセゴン錠)	
④ 塩酸モルヒネ (MSコンチン錠、オプソ内服液、アンベック坐剤)		⑨ 塩酸オキシコドン (オキシコンチン錠)	
⑤ プレドニゾロン (プレドニン錠)		⑩ ジクロフェナクナトリウム (ボルタレンサボ)	

Q.4 オピオイド受容体作動薬によって起きる副作用の対症療法に用いられる医薬品を選択しなさい。

医薬品	①	マレイン酸プロクロルペラジン (ノバミン)
	②	センノシド (プルゼニド)
	③	ベタネコール (ベサコリン)
	④	メトクロプラミド (プリンペラン)
	⑤	ピコスルファートナトリウム (ラキソベロン)
	⑥	グリセリン洗腸
	⑦	塩酸メチルフェニデート (リタリン)
	⑧	臭化ジスチグミン (ウブレチド)
	⑨	塩酸ナロキソン
	⑩	ドンペリドン (ナウゼリン)

【解答欄】

副作用	医薬品
A. 便秘	
B. 眠気	
C. 排尿障害	
D. 嘔吐・嘔気	
E. 呼吸抑制	

正解

Q1 ①-A-ハ ②-C-ニ ③-B-ロ ④-D-イ

Q2

分類	脳内分布	医薬品	
		アゴニスト	アンタゴニスト
A. μ 受容体	ロ、ニ、ホ、ハ	①、②、③、④、⑤、⑧	③、⑦
B. δ 受容体	ロ、ハ、ト	⑥	③、⑦
C. κ 受容体	イ、ホ、ト	③	⑦

ペンタゾシン： μ 受容体のアゴニストであるが、モルヒネのような μ 受容体アゴニストに対してはアンタゴニストとしてはたらく、 δ 受容体に対してはアンタゴニスト、 κ 受容体に対してはアゴニストとはたらく、混合アゴニスト-アンタゴニストである。

Q3 ①-B ②-A ③-E ④-A ⑤-D ⑥-C ⑦-A ⑧-B ⑨-A ⑩-C

Q4 A-②、⑤、⑥ B-⑦ C-③、⑧ D-①、④、⑩ E-⑨

「がん性疼痛」

末期がん患者が呈する症状のうち疼痛は患者を最も苦しめるものであり、現代のホスピスケア誕生以来、疼痛の緩和は常にその中心的な課題でした。何もしないでがん患者を放置すると、約70～80%の人が痛みのために苦しむと言われていますが、幸いなことに、近年がん性疼痛緩和の技術が格段に進歩したため、末期がん患者が耐えがたい痛みのために苦しむことはほとんどなくなりました。

末期がん患者の痛みは単なる肉体的な痛みではなく、心理的、社会的、文化的、靈的要因などが複雑に絡み合い、総合的な痛み(トータルペイン)として現れる、と考えられています。したがって、末期がん患者の痛みに対しては単純に鎮痛薬を投与するという方法だけでは不十分であり、心理的な要因、家族関係や社会的な要因、靈的な痛みにも目を向けた学際的(interdisciplinary)見地からの疼痛緩和が重要です。しかしながら肉体的な痛みを緩和することは、末期がん患者の疼痛緩和の基本でありもっとも重要な点であることには変わりありません。

疼痛緩和のために用いられる薬剤は、痛みの種類(体性痛、内臓痛、神経因性痛など)や程度によって異なり、その切り札となるのは強オピオイド鎮痛薬(その代表はモルヒネ)です。強オピオイド鎮痛薬単独で十分な疼痛緩和が得られないとき(例えば神経因性疼痛など)には、各種の鎮痛補助薬が有効です。

強オピオイド鎮痛薬を必要とする強い疼痛に対して広く使用される薬剤は、フェンタニル貼付剤(デュロテップパッチ)が発売されるまで(2002年)、モルヒネオンリー

と言ってもよく、臨床場におけるモルヒネ使用の歴史イコールがん性疼痛緩和の歴史でした。それゆえ末期がん患者に対するわが国の疼痛緩和の歴史は、国内における年間のモルヒネ消費量の経時的推移に、その時々モルヒネを代表格とした強オピオイド鎮痛薬に関する出来事を重ね合わせることで、容易に理解できます(図)。

この図を見るとわかりますように、過去20年弱の間にモルヒネ使用量は急激に増加していきませんが、その背景には各種モルヒネ製剤の登場、モルヒネ以外の新しいオピオイド製剤の発売開始などがあります。もちろんそれだけではなく、日本薬局方の改定、モルヒネ使用マニュアルの作成、塩酸モルヒネ注射薬の使用規制緩和なども、モルヒネ使用量の増加に深く関与しています。臨床場で広く使用されるオピオイド製剤がモルヒネ製剤のみの時代には、疼痛緩和は痛みの程度によってモルヒネの量を調整することと、投与経路を変える(たとえば経口から経直腸あるいは皮下注射など)という比較的単純な作業でこと足りました。しかし異なる種類の強オピオイド鎮痛薬が発売されるようになってオピオイド製剤の変更(これをオピオイドローテーションという)という、応用的な強オピオイド鎮痛薬の使用法に関する知識と技術とが要求されるようになりました。このあたりの問題をケーススタディで取り上げ、末期がん患者の疼痛緩和の基礎的知識として薬剤師に要求される事柄の解説を行いたいと思います。

ホームケアクリニック川越 院長 川越 厚

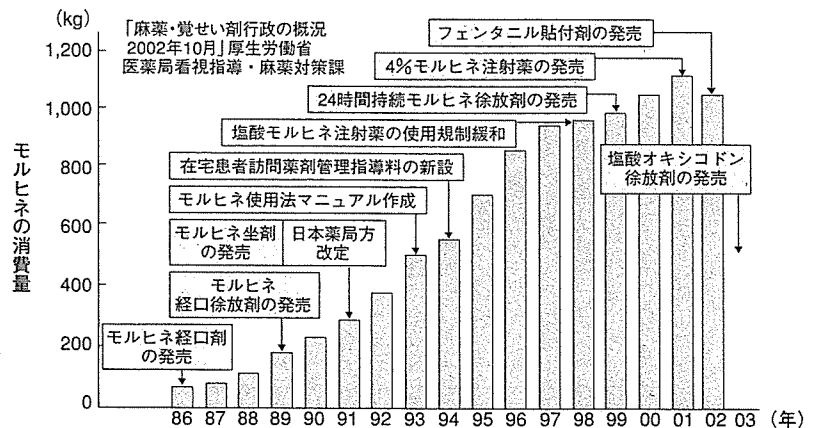


図 わが国におけるモルヒネ消費量の年次推移と強オピオイド鎮痛薬を用いた疼痛緩和の歴史(原図)

case 1

オピオイドローテーター 直腸がん患者

● 来院までの経緯と現病歴

患者は死亡時62歳の男性で、病気は直腸がんでした。来院時は治癒不能、いわゆる末期の状態でした。2年前に直腸がんの根治術(Mile氏手術)、1年前に回腸導管造設術、その後2クール of 化学療法を患者は受けましたが、がんは原発部位、両肺、会陰部などに再発し、病院の主治医からは「病院ではもうなす術はない」と告げられました。「治癒が不可能であれば、残された時を住みなれた自宅で、家族とともに過ごしたい。可能であれば家で死にたい」と希望した患者は、紹介されて当院の相談外来を受診しました。

入院中 痛みの経過

第1回の手術後は痛みのために苦しむということはありませんでしたが、がんの再発を診断される数ヶ月前より腰部、会陰部の鈍い痛みが出現し、当初はNSAIDsの頓用で痛みを緩和していました。しかしそれも徐々に効果が薄くなり、NSAIDsの使用が2～3時間毎と頻繁になったため、病院の主治医はモルヒネの使用をすすめました。「麻薬だけは使用したくない」と頑なに拒否した患者でしたが、それでも日々持続する強い痛みには我慢できず、経口硫酸モルヒネ徐放剤(MSコンチン錠)の服用を始めました。痛みは劇的に緩和されたのですが、在宅移行時にはまだ十分な状態とは言いがたく、MSコンチン錠量は80mg/日で、我慢できない痛みに対して塩酸モルヒネ(オプソ内服液)10mgを日に平均5～6回用いていました。

在宅時 痛みの経過 (図1)

在宅ホスピスケア開始時、痛みの程度は11段階評価で6であり、疼痛緩和は不十分でした。腰から会陰部にかけての鈍痛が持続しており、夜間の睡眠も痛みのためにしばしば妨げられるような状態でした。また殿部には、放射線皮膚炎に起因すると考えられる皮膚の発赤と腫脹が認められました。

オプソ内服液の量を参考にして、MSコンチン錠の日量を140mg(60mg増量)としたところ、痛みは著明に改善(スコアで1～2)しました。また会陰部の皮膚にアズノール軟膏の塗布を行い、皮膚表面のヒリヒリする痛みはこれによってかなり緩和しました。

シジョンにより疼痛管理を行った

在宅開始時の麻薬処方内容

Rp.1

- MSコンチン錠 60mg錠 2錠 分2 (12時間ごと) 14日分
- MSコンチン錠 10mg錠 2錠 分2 (12時間ごと) 14日分

(ほかに制吐剤、下剤を併用)

経口摂取困難後の麻薬処方内容

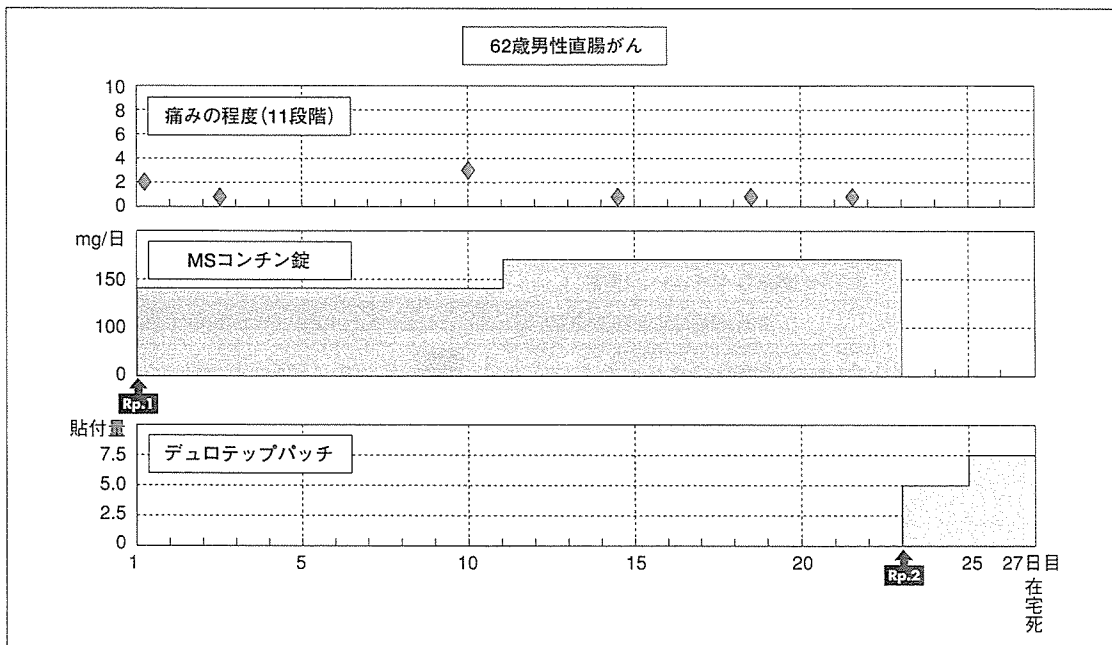
在宅ケアの経過中、新たな瘻孔の発生に起因すると考えられる旧肛門部よりの便の排出、倦怠感、食欲不振などが見られましたが、在宅ケア開始27日目に患者は自宅で家族に看取られながら安らかに永眠しました。痛みは、MSコンチン錠を20mg増量しただけで、スコア1/11程度にコントロールしていました。しかし徐々に経口摂取が難しくなり、死亡5日前からフェンタニル貼付剤(デュロテップパッチ)5mgに変更し、死亡時には7.5mg使用しました。

Rp.2

- デュロテップパッチ 5mg 貼付 3日ごとに張り替え 5枚

(ほかに制吐剤、下剤を併用)

図1 在宅での痛みの経過とオピオイド製剤の種類と併用量



◆：患者が自覚する(訴える)痛みの程度を0~10の11段階で表したものです。

ホームケアクリニック川越 院長 川越 厚

case 2

突出痛に対してレス 行った肺がん患者

● 来院までの経緯と現病歴

患者は58歳の男性、肺がんの末期です。

2004年4月、健康診断の際、肺の異常陰影が発見され、検査の結果肺がんの診断がなされました。その時点でがんは肝臓、全身の骨、リンパ節に転移しており、本人は医師からすすめられた治療(化学療法)ではなく、在宅でのホスピス・緩和ケアを選択し、紹介されて当院を受診しました。

経緯 外来通院から入院まで (図1)

患者は全身状態が比較的良好で、通院可能だったので、当院の外来を定期的を受診してもらい、そこで外来管理を行うことにしました。通院は当初、週に1回の割合でしたが本人の希望で点滴を開始するようになってからは、週3回に増えました。患者は日中独居になりますが自力で外出可能だったので、週1回デイケア(わたしたちは通所看護と呼んでいます)に参加しながら、家族とボーリングを行ったり妻の実家の沖縄まで旅行に行くなどしていました。本人は在宅を希望したのですが家族の同意が得られず、全身状態が悪化してきたので、当院への外来通院開始後280日目に入院となりました。

図1 外来通院での痛みの経過と投与薬剤

