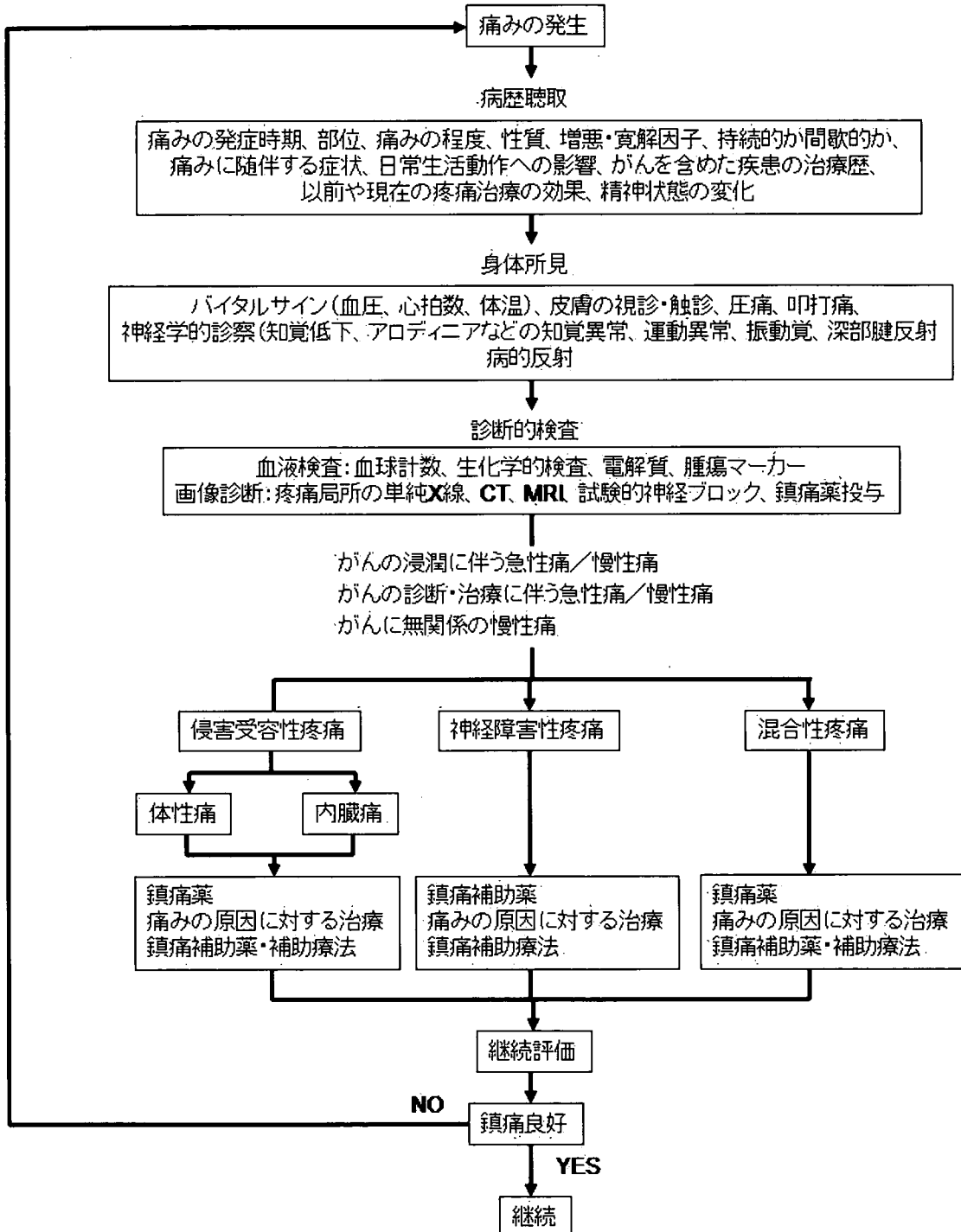


図 7. がんの痛みの診断



7-1. 問診

痛みの発症時期は痛みの原因（がんの浸潤、治療、進行に伴う、無関係）の同定に必要である。疼痛部位、性質、増悪・寛解因子、随伴症状などはメカニズムの同定（体

性痛、内臓痛、神経障害性疼痛)に必要である。疼痛部位はすべてボディチャートに記載する。デルマトームに一致した痛みや感覚異常である場合は神経障害性疼痛や内臓の関連痛が考えられる。体動時増強を伴う「ズキズキする」ような持続痛は体性痛を、漠然とした広範囲の痛みは内臓痛を、「ジリジリ焼ける」や「じんじん」「しびれる」痛みは神経障害性疼痛の可能性を示唆する。また内臓痛には嘔気・嘔吐、発汗などの自律神経症状が、神経障害性疼痛には感覚・運動障害が随伴することがある。痛みの強さを数値で評価し、治療効果の指標とする。

7-2. 痛みの程度の評価

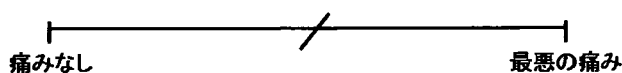
痛みの程度は治療効果判定の意味から初診時に必ず行っておくことが重要である。評価法には visual analogue scale (VAS)、numerical rating scale (NRS)、Verbal rating scale (VRS) などがある。

VAS は 100mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印をつけてもらうものである。NRS は痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け、痛みが全くないのを 0、考えられる中で最悪の痛みを 10 として場合のその時点での痛みを問うものである。VRS は 0：痛みなし、1：少し痛い、2：痛い、3：かなり痛い、4：耐えられない痛みなどのカテゴリーに痛みの程度を分けて評価するものである。

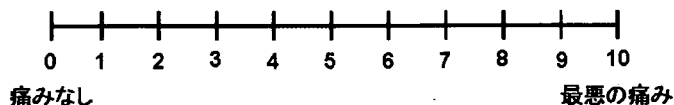
疼痛強度の評価および疼痛の変化の評価に関して上記 3 方法は相関性が高く、有効な方法である²⁹⁾(構造化抄録 14)³⁰⁾(構造化抄録 15)。Faces pain scale は 3 歳以上の小児の疼痛の自己評価において有用性が報告され、現在成人を含めた多くの臨床の場において用いられている。患者毎に継続できる疼痛評価の方法を選ぶことが望ましい(図 8)。

図 8 痛みの評価法

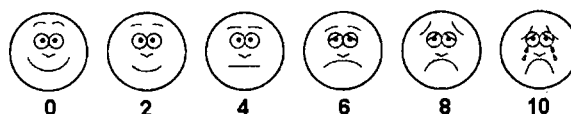
VAS(Visual Analogue Scale)



NRS(Numerical Rating Scale)



Face Scale



7-3. 身体所見

7-3-1. 視診

皮膚転移や帯状疱疹など皮膚に痛みの原因がないか調べる。内臓の関連痛の場合、異常のある臓器が侵害刺激を入力する脊髄レベルの皮膚に色調の変化や立毛筋の収縮、発汗異常などの交感神経刺激症状を認める。従って内臓が侵害刺激を入力する脊髄レベル（ヴィセロトーム）、皮膚が侵害刺激を入力する脊髄レベル（デルマトーム）を理解しておくことが重要である。

7-3-2. 触診

痛みのある皮膚の感覚異常を、痛みのない部位と比較して評価する。痛覚過敏は鈍針による刺激、アロディニアは刷毛やティッシュで皮膚表面を撫でることで評価する。神経障害が原因の場合、障害部位より末梢に感覚異常を認める。内臓の関連痛においては関連領域の筋収縮や、腹壁への炎症の波及に伴う圧痛を認める。骨転移においては転移部位の圧痛を、また転移部位が神経を刺激している場合は障害神経支配領域の放散痛を認める。

7-3-3. 運動障害の評価

脊髄や神経根の障害で、責任脊髄レベルの同定に必要である。簡便に筋力低下を診断する方法として、両上肢を挙上して万歳ができるかどうか、によって上肢の体幹に近い筋肉の脱力がわかる。上肢の遠位筋は手の握力をみる。下肢の筋力はしゃがんで、手を使わずに立ち上がることができるかどうかをみる。歩行が正常にできるかどうかでも下肢の筋力の指標になる。

7-4. 痛みの診断と検査

単純 X 線は溶骨型、造骨型、混合型骨転移を検出できるが、最も多い骨梁間型はほとんど異常として検出できない³¹⁾。前立腺癌の骨転移のように多発する場合の治療効果の指標には骨シンチグラフィは有用であるが、特異度は 80.9%で擬陽性率が高いので、症状や身体所見、他の画像診断と合わせて評価することが重要である。

CT と MRI はがん性疼痛患者の評価に有用な診断法である。CT は骨、軟部組織の詳細な情報を 2 次元、3 次元的に提供するが、特に初期の骨変化の同定に有用である。CT だけで診断が困難な小さな腫瘍の同定には PET (Positron Emission Tomography) の併用が有用である。骨転移において PET は骨シンチグラフィより特異度が有意に高い³²⁾。MRI は脳実質への転移だけでなく硬膜外脊髄圧迫への椎体転移の関与の評価に特に有用である。

画像で再発が否定されても、必ずしも腫瘍の再発や増大を否定するものではない。痛みの訴えのみが腫瘍の再発の指標のこともある³³⁾ (構造化抄録 16)。腫瘍マーカーは新しい痛みの訴えが、がんの転移によるものかどうかの評価に有用である⁸⁾。

7-5. 痛みの継続評価

治療法に対する効果と副作用、患者満足度を継続的に評価する。効果が不十分であ

れば診断を再検討し、必要であれば治療法を変更する。一旦除痛が得られてもがんの進行に伴って除痛が不十分となることがある。また、進行がんで除痛の得られている患者の約 6 割に突出痛と呼ばれる痛みの一過性増悪を認めることがある。いつ発症するかわからない場合もあり、患者の QOL を著しく低下させるので、突出痛を見逃さずに迅速に対処することが重要である。

9. 参考文献

1. Mercadante, S. & Arcuri, E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat. Rev.* 1998; 24: 425-432. (C) (構造化抄録 1)
2. Meuser, T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93:247-257. (2b) (構造化抄録 2)
3. MacDonald, N., Ayoub, J., Farley, J., Foucault, C., Lesage, P., & Mayo, N. A Quebec survey of issues in cancer pain management. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23(1): 39-47. (4c) (構造化抄録 3)
4. World Health Organization: Cancer pain relief (2nd ed). World Health Organization, Geneva, 1996. (世界保健機関 編 (武田文和訳). がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法—第 2 版. 金原出版 東京、1996.) (5) (構造化抄録なし)
5. 日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会・編. Evidence-Based-Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 真興交易(株)医書出版部 東京、2000. (5) (構造化抄録なし)
6. 松尾直樹. がん性疼痛の特徴と対策. *日本臨床* 65 ; 17-21、2007. (5) (構造化抄録なし)
7. 長櫓巧、藤井知美、安倍俊吾. がん性疼痛発生のメカニズム. *痛みと臨床* 3 ; 84-90、2003. (5) (構造化抄録なし)
8. Foley KM. Acute and chronic cancer pain syndrome. In *Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd edition* (eds. Doyle D, Hanks G, Cherney N, Calman K) : pp. 298-316, Oxford University Press, Oxford, UK, 2004. (5) (構造化抄録なし)
9. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK. Character of terminally illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. (4d) (構造化抄録 4)
10. Payne R, and Gonzales GR. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. *Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd edition* (eds. Doyle D, Hanks G, Cherney N, Calman K). Oxford University Press, Oxford, UK, pp288-298, 2004. (5) (構造化抄録なし)

11. Manfredi PL. Neuropathic pain in patients with cancer. *Journal of Palliative Care* 2003; 19: 115-118. (4c) (構造化抄録 5)
12. Mantyh P.W., Clohisy, D.R., Koltzenburg, M. & Hunt, S.P. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Rev. Cancer* 2002; 2: 201-209. (5) (動物実験を含めたレビュー、構造化抄録なし)
13. Ozaki S, Narita M, Iino M, Sugita J, Matsumura Y, Suzuki T. Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: implication of the reduction in mu-opioid receptor functions in the ventral tegmental area. *J Neurochem* 2002;82:1192-1198. (5) (動物実験、構造化抄録なし)
14. Perrot S, Idanpaan-Hekkila JJ, Guibaud G, Kayser V. The enhancement of morphine antinociception by a CCKB receptor antagonist in the rat depends on the phase of inflammation and the intensity of carageenin-induced hyperalgesia. *Pain* 1998; 74: 269-274. (5) (動物実験、構造化抄録なし)
15. 細川豊史. 侵害受容性慢性疼痛の病態及び診断. *治療学* 2005 ; 39 : 43-46. (5) (構造化抄録なし)
16. 表圭一. 骨がん性疼痛モデルとそれにもとづく新たな知見. *緩和医療学* 2005 ; 7 : 3-10. (5) (構造化抄録なし)
17. 富安志郎. がんと痛み - 臨床の立場から - .
18. Greenburg HS, Deck MDF, Vikram B, Chu FCH, Posner JB. Metastases to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology* 1981;31:530-8. (4e) (構造化抄録 6) .
19. Coda BA and Bonica JJ. General considerations of Acute Pain. In: Loeser JD, ed. *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp.222-240. (5) (構造化抄録なし)
20. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer: clinical findings in 100cases. *Neurology* 1981;31:45-50. (4d) (構造化抄録 7)
21. Jaeckle KA, Young DF, Foley KM. The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985;35(1):8-15. (4b) (構造化抄録 8)
22. Daw HA & Markman M. Epidural spinal cord compression in cancer patients: diagnosis and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2000;214(3):837-842. (5) (構造化抄録 9)
23. Bonica JJ. Chest pain related to cancer. In:Bonica JJ et al. (eds). *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp1083-1113 (5) (構造化抄録なし)
24. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C, Cianci R, Giobbe R, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi Giuliano. Neurophysiologic assessment

- of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1998;115(4):841-847. (2b) (構造化抄録 10)
25. Jung BF, Hermann D, Griqqs J, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain associated with non-surgical treatment of breast cancer. Pain 2005.(5) (構造化抄録なし)
 26. Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng H. Taxol-induced sensory disturbaner is haracterized by preferential impairment of myelinated fiber in cancer patients. Pain 2004;109:132-142. (4d) (構造化抄録 11)
 27. Qayyum A, MacVicar AD, Padhani AR, Revell P, Husband JE. Symptomatic brachial plexopathy following treatment for breast cancer: Utility of MR imaging with surface-coil techniques. Radiology 2000;214(3):837-842. (4d) (構造化抄録 12)
 28. Portenoy RK, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain 1999;81:129-134. (4c) (構造化抄録 13)
 29. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. Pain ;57(2):161-6, 1994. (3a) (構造化抄録 14)
 30. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain 4:2-21, 2003. (2c) (構造化抄録 15)
 31. 辰野聡、清水桜、青柳裕、荻成行. 骨. がんの臨床;51:905-914, 2005. (5) (構造化抄録なし)
 32. 鈴木育宏、斉藤雄紀、徳田裕. 乳癌骨転移における PET の有用性 - 特に骨シンチグラフィと比較して -. Therapeutic Research;25:2207-2209, 2004. (4c) (構造化抄録なし)
 33. Portenoy RK, Kornblith AB, Wong G, Vlamis V, Lepore JM, Loseth DB, Hakes T, Foly KM. Pain in ovarian cancer patients: prevalence, characteristics, and associated syndromes. Cancer 1994; 74: 907-15. (4c) (構造化抄録 16)

がん疼痛治療ガイドライン（非オピオイド鎮痛薬）

目次

1. ガイドライン作成のコンセプト
2. クリニカルクエスションの作成
3. 文献検索及び文献の選択
4. 構造化抄録の作成
5. がん疼痛治療における非オピオイドの位置づけ
6. クリニカルクエスション
7. NSAIDs
8. アセトアミノフェン
9. 参考文献

1. ガイドライン作成のコンセプト

対象は、疼痛治療の専門医療者を除くがん治療医、一般科の医師、医療従事者とする。

非オピオイド鎮痛薬の項では、オピオイド治療で十分な疼痛緩和が得られない場合の非オピオイド鎮痛薬の活用、非オピオイド鎮痛薬の副作用についてガイドとなるものを作成する。また既出のガイドラインでは述べられていなかったコキシブ系薬剤、アセトアミノフェンについても述べることとする。

2. クリニカルクエスションの作成

可能な限り特定化したクリニカルクエスションを作成した。アウトカムは患者立脚型アウトカムを重視した。

- CQ1. オピオイド鎮痛薬を開始時または投与中でも、非オピオイド鎮痛薬を併用すべきでしょうか？
- CQ2. 心血管リスクのある患者に対して、コキシブ系薬剤を含めた NSAIDs を使用することはできますか？
- CQ3. アセトアミノフェンの投与量について、実際の投与量の目安を教えてください。

3. 文献検索及び文献の選択

データベース（MEDLINE, 1965年1月1日～2006年12月31日）を用いた系統的な文献検索を行った。選定に当たっては、研究が進んでいる課題（コキシブ系薬剤）では選定範囲を限定し（絞り）、そうでない課題では選定範囲を広げた。ただしCQに答えうる範囲まで、検索・選定範囲を広げる必要がありバランスをとりながら行った。

MEDLINE 検索式 (Publication Date from 1965/01/01 to 2006/12/31)

#1	Cancer	1804159
#2	Pain	331533
#3	NSAIDs	134760
#4	Acetaminophen	11710
#5	Coxibs	5207
#6	Coxib	149
#7	#1 and #2 and #3	660
#8	Limit #7 to (Human, English, Japanese)	516
#9	#1 and #2 and #4	142
#10	Limit #9 to (Human, English, Japanese)	129
#11	#1 and #2 and #5	63
#12	Limit #11 to (Human, English, Japanese)	49
#13	Limit 5 to (Human, English, Japanese, Meta-Analysis)	37
#14	Limit 5 to (Human, English, Japanese, RCT)	345

4. 構造化抄録の作成

構造化抄録のフォーマットを作成し、各班員に配布した。10名の班員により計46報の構造化抄録を作成した。構造化抄録は、書誌事項に加え、研究施設、研究デザイン、対象患者、研究方法（介入方法）、効果指標、解析方法、結果、著者らの考察、班員によるコメントおよびエビデンスレベルからなり、批判的吟味が可能なように配慮した。また班員には、事前に構造化抄録作成にあたって必要な学習を求めた。作成された構造化抄録はダブルチェックを行った。

使用する文献根拠のエビデンスレベル

1a: 均質なランダム化比較試験の系統的レビュー（メタ分析など）
1b: 個々のランダム化比較試験
1c: 全て無かのケースシリーズ
2a: 均質なコホート試験の系統的レビュー
2b: 質の高いコホート試験
2c: アウトカム研究, エコロジー研究
3a: 均質なケースコントロール試験の系統的レビュー
3b: 個々のケースコントロール試験
4a: RCT 以外の介入研究
4b: 質の低いコホート試験
4c: :Cross-sectional study
4d: 質の低いケースコントロール試験, あるいはケースシリーズ

4e : 症例報告
4f : 質的研究
5 : 明確な徹底的な吟味のない専門家の意見

- 動物実験などの基礎実験については「基礎実験」とした。
- 提出する構造化抄録 :
採用した文献 36 件の中からガイドライン 2 件を除いた 34 件

5. がん疼痛治療における非オピオイドの位置づけ

WHO 方式がん疼痛治療法では、がん患者が痛みを訴えた場合、第 1 段階として非オピオイド鎮痛薬（非ステロイド性消炎鎮痛薬：NSAIDs、アセトアミノフェンなど）を使用するように記載されている¹⁾。また、NSAIDs は炎症に伴う疼痛、皮膚転移痛、関節痛、骨転移痛^{1,2)}にはとくに有効であると考えられている。

非オピオイド鎮痛薬を使用しているも、疼痛を伴う進行がん患者の多くはやがてオピオイドの投与が必要になる時期がくる。したがって、常に痛みのアセスメントを行うように心がけ、いつからオピオイドを追加投与すべきか判断することが大切である。

また非オピオイドとオピオイドは相加的な効果が期待できる^{3,4,5,6)}。したがってオピオイドの副作用が問題になる場合や、オピオイドだけでは鎮痛が不十分な場合には、非オピオイドの併用を検討するとよい²⁾。

NSAIDs の投与を継続する際には、消化管障害や腎障害などの副作用に注意する。アセトアミノフェンは NSAIDs のような消化性潰瘍や腎機能、血小板機能に対する影響はほとんどないため、比較的安全に投与することができ、長期投与に耐えるなど利点が多く、がん疼痛においてもっと活用されてよい。

6. クリニカルクエスチョン

CQ1. オピオイド鎮痛薬を開始時または投与中でも、非オピオイド鎮痛薬を併用すべきでしょうか？

推奨：非オピオイド鎮痛薬と非オピオイド鎮痛薬は相加的効果が得られるので、併用が推奨される。（グレード A）

解説：オピオイド投与中に NSAIDs またはアセトアミノフェンを追加することで、疼痛強度が低下すること、オピオイドの用量が減量できることが報告されている^{3,4,5,6)}。したがって、オピオイドを開始する際にも引き続き非オピオイドを継続することが推奨される。またオピオイド使用下で十分疼痛緩和が得られない場合やオピオイドの副作用が問題となっている場合で、非オピオイド鎮痛薬を中止している場合には再開を検討すると良い。

その一方、NSAIDs、アセトアミノフェンは WHO ラダーの第一段階から使用するため、投与期間が長期になることが多く、使用にあたっては副作用のモニタリングが欠かせない。

非オピオイド鎮痛薬を併用する利点（鎮痛効果）と欠点（副作用：本文を参照）を個々の患者に合わせて検討することが大切である。鎮痛効果については、骨転移、皮膚転移、炎症を伴う痛みでは、NSAIDsが有効であると考えられている^{1,2)}。

CQ2. 心血管リスクのある患者に対して、コキシブ系薬剤を含めた NSAIDs を使用することはできますか？

推奨：心筋梗塞、脳血管障害などの心血管リスクを増大させる可能性を念頭に入れ、慎重に使用する必要がある。（グレードA）

解説：コキシブ系薬剤の心血管イベントについてはいくつかの大規模臨床試験が行われています^{7,8,9,10,11,12)}。その結果、COX-2 選択的阻害薬だけでなく、従来の NSAIDs においても心血管イベントが起こることが分かりました。したがって心血管リスクについては、NSAIDs 全般の問題として考える必要があります。しかしこれらの試験は欧米での結果であり、日本人での NSAIDs、コキシブ系薬剤による心血管リスクの十分な臨床報告はありません。

いずれにしても、コキシブ系薬剤を含めた NSAIDs 全般の使用にあたっては、心筋梗塞、脳血管障害などの心血管リスクを増大させる可能性を念頭に入れ、経過観察を行ってください。

CQ3. アセトアミノフェンの投与量について、実際の投与量の目安を教えてください。

推奨：がん疼痛への投与量と用法は1日量として2400mg～3200mgで、1日4回、4～6時間間隔が推奨されます¹³⁾（E-2）。

解説：アセトアミノフェンは、現在、添付文書上では1日1500mgが上限ですが、がん疼痛に対しては、鎮痛効果が得られにくいと考えられます。海外における使用法は、1回500～1000mg、1日最大4000mg程度、4～6時間ごととなっています。当ガイドラインでは2400～3200mg/日程度を推奨します。

一方で、日本人における高用量アセトアミノフェンの安全性は確認されておらず、欧米でも肝機能悪化が報告されており、定期的な肝機能モニタリングを行ってください。

7. NSAIDs

I. 薬理

炎症時には損傷した細胞や組織からプロスタグランジンなどの化学伝達物質が放出される。プロスタグランジンはそれ自身では痛みを引き起こさないが、生体内で最も強い発痛物質であるブラジキニンによる痛みの感受性を増強させることにより痛みを引き起こす。

NSAIDs は炎症局所においてアラキドン酸からプロスタグランジンを産生する経路の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することにより鎮痛作用を生じる^{14,15)}. COX には 2 種の亜型があり, COX-1 は身体機能の維持に関与し, COX-2 は炎症に反応して誘導されるが¹⁶⁾, いずれも NSAIDs により抑制される. がん疼痛治療において NSAIDs の投与が長期におよぶ場合には, COX-2 選択的阻害薬の方が胃腸障害などの副作用が少ない点で有用かもしれない^{17,18)}.

また COX は中枢神経系にも多く存在しており, 痛みの発現に関与している^{19,20)}. 実際に NSAIDs が中枢作用を介した機序でモルヒネの鎮痛作用を増強させることが報告されている²¹⁾.

II. 投与方法

NSAIDs には多くの製剤がある上に, 副作用の程度や種類にも個体差が認められる. また, 鎮痛効果に関しても特定の NSAIDs が有意に優れているという報告はない^{22,23)}. したがって, がん患者が疼痛を訴えた場合, 最初にどの NSAIDs を使用するかは, 患者の状態に合わせて投与剤形, 安全性, 価格などを考慮して選択しなければならない.

使う薬剤を決めたならば, 鎮痛効果を確かめながら最大投与量まで増量していく.

NSAIDs は用量依存的な鎮痛効果が得られるが^{24,25)}, 有効限界があるため^{1,2)}複数の NSAIDs の併用や最大投与量以上の投与は避けなければならない²³⁾. 最大投与量での鎮痛効果が得られない場合にはオピオイド鎮痛薬¹⁾ または鎮痛補助薬を開始すべきである.

NSAIDs とオピオイドを併用することにより, 各々の単独使用に比べて鎮痛効果が増強すると考えられている^{3,4)}. 特に, NSAIDs は, 作用機序から炎症に伴う疼痛, 皮膚転移痛, 関節痛, 骨転移痛^{1,2)} にはとくに有効であると考えられている.

NSAIDs は耐性 (反復投与を続けているうちに効果が次第に減弱し増量が必要となる現象) や身体依存を引き起こすことはない. NSAIDs の抗炎症効果により, 感染症の症状がマスクされることがあるので注意する.

III. コキシブ系薬剤

コキシブ系薬剤は, 従来の NSAIDs の問題点である消化管障害などの副作用を軽減する目的で, COX-2 の分子構造に基づいて開発された. 1999 年, COX-2 を選択的に阻害する薬剤としてコキシブ系薬剤が誕生した. 本邦においても, 2007 年にコキシブ系薬剤であるセレコキシブが上市された. コキシブ系薬剤は COX-1 に対する阻害作用がないため, 消化管障害の頻度は従来の NSAIDs に比べ有意に低いことが報告されている^{26,27)}. COX-2 は腎臓にも存在することから, 従来の NSAIDs と同様に腎機能障害に注意して慎重に投与する必要がある^{28,29,30)}. またコキシブ系薬剤の大規模臨床試験で, 心血管イベント (心筋梗塞, 不安定狭心症, 突然死, 脳血管障害, 一過性脳虚血発作, 深部静脈血栓症, 肺塞栓, 動脈塞栓) の増加が明らかとなった^{7,8,9)}. さらに COX 選択性のない従来の NSAIDs でも心血管イベント

が起こることが報告されている^{8,10,11,12}。コキシブ系薬剤のうちロフェコキシブは、用量依存的に心血管イベントが上昇することが明らかとなり市場から撤退した。その一方、セレコキシブについては他の NSAIDs と同様の心血管リスクであるとの見解が現状である⁸。いずれにしても現段階では日本人での十分な臨床報告はなく、NSAIDs の心血管イベントの作用機序も不明であり、コキシブ系薬剤の問題なのか、あるいは NSAIDs 全般の問題なのかについて今後の検討が待たれる。

8. アセトアミノフェン

I. 薬理

アセトアミノフェンの鎮痛の詳細な作用機序は確立されていない。脂溶性が高く、血漿タンパクとの結合が弱いことから³¹中枢神経へ容易に移行し、中枢において直接的に鎮痛効果を発現すると予想される。そのため、抗炎症作用はほとんどないと推察され、したがって消化管、腎機能、血小板機能に対する影響はほとんどないと考えられている。

II. 投与方法

わが国ではがん疼痛に対する適応が認められている唯一の非オピオイド鎮痛薬である。WHO 除痛ラダーの第一段階において消化性潰瘍や腎機能障害、血小板機能障害など、NSAIDs が使用できない場合でもアセトアミノフェンは用いることができる。

さらに、アセトアミノフェンは NSAIDs やオピオイドと異なるメカニズムで鎮痛機序を有することから、アセトアミノフェンと NSAIDs やオピオイドとの併用が有効である可能性がある^{5,6}。

添付文書による用法、用量は1回300～500mg、1日最大1500mg、6～8時間ごとであるが、海外に比べかなり低い投与量に設定されており、がん疼痛に対しては投与量および投与間隔も不十分と考えられる。欧米、中国、韓国などにおいては1回500～1000mg、1日最大4000mg程度、4～6時間ごととなっている。またアセトアミノフェンは用量依存的に鎮痛効果が得られるが、1000mg以上では効果は増強しない。

1日4000mgのアセトアミノフェンの投与において肝機能障害が認められたとする報告³²もあり、使用にあたっては肝機能の評価とモニターを行うべきである。また1回2g～3gを服用しアセトアミノフェン中毒をきたした例も報告されており³³、投与間隔は4時間以上あけ、誤って複数回分を服薬しないように注意する。さらに、慢性肝障害における投与では肝機能に十分注意し、また肝硬変および活動性慢性肝炎、アルコール多飲者ではアセトアミノフェンは推奨されない³⁴。アルコールはアセトアミノフェンの代謝酵素であるCytochrome P450 2E1 (CYP2E1)を誘導し、肝毒性を有するアセトアミノフェンの活性代謝物の生成を促進することにより肝機能障害を誘発する³⁵。一方で、アセトアミノフェンと他剤との薬物相互作用により臨床上問題となる場合は一般に少ない³⁶。

9. 参考文献

1. World Health Organization : Cancer pain relief (2nd ed). World Health Organization, Geneva, 1996. (世界保健機関 編：がんの痛みからの解放 (第2版) . 金原出版, 東京, 1997.) (5)
2. American pain society : Assessment of cancer pain. in : Guideline for the management of cancer pain in adults and children. 2005;49-53. (5)
3. Weingart WA, Sorkness CA, Eafhar RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. Clin Pharm 1985 ; 4 : 53-58. (4d)
4. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy : effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. Eur J Cancer 2002 ; 38 : 1358-1363. (1b)
5. Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, et al. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1994 ; 9 : 363-371. (1b)
6. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 2004 ; 22:3389-3394. (1b)
7. Kearney PM et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006 ; 332 : 1302-1308. (1a)
8. McGettigan P et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006 ; 296 : 1633-1644. (3a)
9. Juni P et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004 ; 364 : 2021-2029. (1a)
10. Julia Hippisley-Cox and Carol Coupland. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005 ; 330 : 1366-1373. (2b)
11. Christopher P Cannon et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006 ; 368 : 1771-1781. (1b)
12. Marie Hudson et al. Differences in outcomes of patients with congestive heart

- failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005 ; 330 : 1370-1375. (4b)
13. 的場元弘, 吉本鉄介, 余宮きのみ, 他. WHO 方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量によるアセトアミノフェン: 日本における有効性と安全性の多施設処方調査. *ペインクリニック* 2007 ; 28 : 1131-1139. (4d)
 14. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971 ; 231 : 232-235. (基礎実験)
 15. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol* 1971 ; 231 : 235-237. (基礎実験)
 16. R.Y. Kang., J. Freire-Moar., E. Signal. and C.-Q. Chu. Expression of cyclooxygenase-2 in human and an animal model of rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1996 ; 35 : 711-718. (基礎実験)
 17. Hawkey C et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 937-945. (基礎実験)
 18. Weideman RA et al. Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: a historical cohort analysis. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1322-1328. (基礎実験)
 19. Willingale HL, Gardiner NJ, McLymont N, Giblett S and Grubb BD. Prostanoids synthesized by cyclo-oxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability. *Br J Pharmacol* 1997 ; 122 : 1593-1604. (基礎実験)
 20. Breder CD, Dewitt D and Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol* 1995 ; 355: 296-315. (基礎実験)
 21. 矢島義識, 秋山滋男, 大森裕子, 成田 年, 鈴木 勉. モルヒネの鎮痛作用に及ぼす脳内シクロオキシゲナーゼアイソフォームの役割. *緩和医療学* 2001 ; 3: 291-299. (基礎実験)
 22. Pannuti F, Robustelli DCG, Ventaffrida V, et al. A double blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. *Tumor* 1999 ; 85 : 96-100. (1b)
 23. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 ; Issue 2 : CD005180. (1a)
 24. Martino G, Ventafridda V, Parini J, et al. A controlled study on the analgesic activity of indoprofen in patients with cancer pain. *Advances in Pain Research*

- and Therapy 1976 ; 1 : 573-578. (1b)
25. Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, et al. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: A double-blind, crossover trial. Drug Intell Clin Pharma 1984 ; 18 : 403-406. (1b)
 26. Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1520-1528. (1b)
 27. Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000 ; 284 : 1247-1255. (1b)
 28. Zhang J et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. JAMA 2006 ; 296 : 1619-1632. (1a)
 29. Sandhu GK et al. Nephrotoxic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Ann Pharmacother 2004 ; 38 : 700-704. (3b)
 30. Swan SK et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000 ; 133 : 1-9. (1b)
 31. B.G. Gazzard, A.W. Ford-Hutchinson, M.J.H. Smith and R. Williams. The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1973 ; 25 : 964-967. (基礎実験)
 32. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA 2006 ; 296 : 87-93. (1b)
 33. Schiødt F. V., Rochling F. A., Casey D. L., Lee W. M : Acetaminophen Toxicity in an Urban County Hospital . N Engl J Med 1997 ; 337 : 1112-1118. (5)
 34. Draganov P, Durrence H, Cox C, Reuben A. Alcohol-acetaminophen syndrome. Even moderate social drinkers are at risk. Postgrad Med 2000 ; 107 : 189-195. (5)
 35. Schmidt LE et al. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 2002 ; 35 : 876-882. (3b)
 36. Maurice J. Toes, Alison L. Jones, Laurie Prescott. Drug interactions with Paracetamol. Am J Ther 2005 ; 12 : 56-66. (5)

がん疼痛治療ガイドライン（オピオイド鎮痛薬）

目次

1. ガイドライン作成のコンセプト
2. クリニカルクエスションの作成
3. 文献検索及び文献の選択
4. 構造化抄録の作成
5. 推奨案の作成（エビデンスレベル）
6. がん疼痛におけるオピオイドの位置づけ
7. クリニカルクエスション
8. オピオイド薬各論

1. ガイドライン作成のコンセプト

- ①痛みやがん疼痛治療をまったく専門にしていながん治療医に必須の知識は何か？
- ②がん治療医が知らなければならないことは何か

つまり、がん治療医ががん疼痛について理解しているべきことのガイドであり、がん疼痛に対する行動（しなければならないこと）としての診断、痛みの影響の評価、治療のガイドとなるものを作成する。

2. クリニカルクエスションの作成

上記、ガイドラインコンセプトに従い作成した。作成したクリニカルクエスションを示す。

- CQ1. 経口オピオイド徐放製剤の使い分けはありますか？
- CQ2. モルヒネ経口製剤で副作用が出た時にモルヒネ持続静注・皮下注への切り替えは有効か？
- CQ3. 腎機能障害患者に対してどのオピオイド製剤が適していますか？
- CQ4. 肝機能障害患者に対してどのオピオイドが適している？
- CQ5. オピオイド薬を使用したことがながん疼痛患者にフェンタニル貼付剤から開始してもいいですか？
- CQ6. オピオイド製剤の投与開始量はどれぐらいに設定すればよいですか？
- CQ7. オピオイド薬の投与量は小児、成人、高齢者で同じですか？
- CQ8. オピオイド役を開始して増量する場合、どのようにすればよいか？
- CQ9. オピオイド薬は、どのくらいまで増量して効果を判断するのか？
- CQ10. オピオイド薬は、どのような性質の痛みにも有効か？ または無効か？
- CQ11. レスキュー（頓用）として、どのような製剤がありますか？
- CQ12. レスキュー（頓用）の投与量は、どのようにして決めるか？
- CQ13. モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤の選択は、どのように考えるのか？

- CQ14. 副作用の軽減、鎮痛効果が不十分な場合にオピオイドローテーションは有効か？
 CQ15. オピオイドローテーション時の切り替え方はどのように行うのか？
 CQ16. ブプレノルフィンやペンタゾシンはモルヒネ・オキシコドン・フェンタニルと併用してよいか？

3. 文献検索及び文献の選択

クリニカルクエッションに対する答えを導き出すため Ovid MEDLINE

(<http://gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgi>)を用い、幅広い文献検索を行った。1950年～2007年2月1日現在で検索したkey word とヒット数を表1に示した。また、同様に本邦におけるエビデンスを検索するために医学中央雑誌 (<http://login.jamas.or.jp/>)を用い、幅広い文献検索を行った。1983年～2006年12月31日現在で検索したkey word とヒット数を表3に示した。検索した文献より、より適切な論文を選択し、さらに、クリニカルクエッション毎の検索を行い、計117報をオピオイド班ガイドライン作成用文献とした。

MEDLINE 検索式 (Publication Date from 1950/01/01 to 2007/2/1)

#1	exp Neoplasms/	1780785
#2	limit 1 to (human and english language)	1136155
#3	Pain/	79877
#4	exp Pain/	204795
#5	exp Fentanyl/	10433
#6	exp Oxycodone/	567
#7	exp Morphine/	35414
#8	exp Codeine/	3795
#9	exp Tramadol/	1085
#10	exp Buprenorphine/	2097
#11	exp Pentazocine/	2027
#12	exp Analgesics, Opioid/	69249
#13	#2 and #4 and #5	230
#14	#2 and #4 and #6	52
#15	#2 and #4 and #7	985
#16	#2 and #4 and #8	81
#17	#2 and #4 and #9	24
#18	#2 and #4 and #10	35
#19	#2 and #4 and #11	13
#20	#2 and #4 and #12	1800

表3 文献検索で使⽤した key word とヒット数の履歴

No.	検索式	件数
#1	(Morphine/TH or モルヒネ/AL)	2418
#2	(Oxycodone/TH or オキシコドン/AL)	324
#3	(Fentanyl/TH or フェンタニル/AL)	1610
#4	(Codeine/TH or コデイン/AL)	476
#5	(Tramadol/TH or ترامアドール/AL)	62
#6	(Buprenorphine/TH or ブプレノルフィン/AL)	188
#7	(Pentazocine/TH or ペンタゾシン/AL)	323
#8	(麻薬性鎮痛剤/TH or オピオイド/AL)	4440
#9	(無痛法/TH or 鎮痛/AL)	7953
#10	(腫瘍/TH or がん/AL)	328837
#11	#1 and #9 and #10 AND (DT=1983:2007 PT=原著論文,解説,総説)	447
#12	#2 and #9 and #10 AND (DT=1983:2007 PT=原著論文,解説,総説)	132
#13	#3 and #9 and #10AND (DT=1983:2007 PT=原著論文,解説,総説)	212
#14	#5 and #9 and #10 AND (DT=1983:2007 PT=原著論文,解説,総説)	5
#15	#6 and #9 and #10 AND (DT=1983:2008 PT=原著論文,解説,総説)	14
#16	#7 and #9 and #10 AND (DT=1983:2009 PT=原著論文,解説,総説)	20
#17	#8 and #9 and #10 AND (DT=1983:2010 PT=原著論文,解説,総説)	654

4. 構造化抄録の作成

構造化抄録のフォーマットを作成し、各班員に配布した。6名の班員（プラス班友2名および外部委託）により、計117報の構造化抄録を作成した。構造化抄録は、書誌事項に加え、研究施設、研究デザイン、対象患者、研究方法（介入方法）、効果指標、解析方法、結果、著者らの考察、班員によるコメントおよびエビデンスレベルからなり、批判的吟味が可能なように配慮した。

5. 推奨案の作成

クリニカルクエッションを表1のように分類し、班員で分担し、作成した構造化抄録を基に推奨案を作成した。文献のエビデンスレベルは、オックスフォード大学のEBMセンターのエビデンスレベルに準じ（表4）、ガイドラインの推奨レベルはエビデンスの根拠の強さから下表に示すようにA, B, C, Dの4段階で設定した。

表4. 使用する文献根拠のエビデンスレベル

1a: 均質なランダム化比較試験の系統的レビュー（メタ分析など）
1b: 個々のランダム化比較試験
1c: 全て無かのケースシリーズ
2a: 均質なコホート試験の系統的レビュー
2b: 質の高いコホート試験

2c : アウトカム研究、エコロジー研究
3a : 均質なケースコントロール試験の系統的レビュー
3b : 個々のケースコントロール試験
4a : RCT 以外の介入研究
4b : 質の低いコホート試験
4c : :Cross-sectional study
4d : 質の低いケースコントロール試験、あるいはケースシリーズ
4e : 症例報告
4f : 質的研究
5 : 明確な徹底的な吟味のない専門家の意見

推奨グレード

- A: 有効性（無効性、有害性）を示す十分な根拠があり、十分臨床的合意がある。
- B: 有効性（無効性、有害性）を示すある程度の根拠があり、十分臨床的合意がある。
- C: 有効性（無効性、有害性）を示す根拠はないが、ある程度の臨床的合意がある。
- D: 有効性を示す根拠がなく、臨床的合意も不十分である。

6. がん疼痛治療における非オピオイドの位置づけ

WHO 方式がん疼痛治療法では、3段階除痛ラダーに従って治療を行う。第1段階として非オピオイド鎮痛薬、第2段階として弱オピオイド鎮痛薬、第3段階として強オピオイド鎮痛薬が示され、第1段階から段階的に使用するよう記載されている。第1段階の非オピオイド鎮痛薬としては、NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)およびアセトアミノフェンが使用される。また、第2段階の弱オピオイド鎮痛薬としては、コデインを基本薬とし、ジヒドロコデインやトラマドールも使用可能である。第3段階の強オピオイド鎮痛薬は、モルヒネを基本薬とし、その他ブプレノルフィン、オキシコドンおよびフェンタニルが使用される。オピオイド鎮痛薬は、軽度から中等度の強さの痛みを用いる弱オピオイド鎮痛薬および中等度から高度の強さの痛みを用いる強オピオイド鎮痛薬に分けられ、がんの末期のみの使用ではなく、がんと診断された時点で使用可能である。

オピオイド鎮痛薬の薬理的な正常反応としては、投与を継続した際、身体的依存、精神的依存および耐性が発生する。しかし、がん疼痛患者において、これらの反応は、オピオイド鎮痛薬使用の妨げになることはない。がん疼痛患者では、オピオイド鎮痛薬使用により麻薬中毒になることはない。また、症状が安定している患者では、オピオイド鎮痛薬を数週間から数ヶ月にわたり増量無しに鎮痛効果が維持できることは、しばしばある。

強オピオイド鎮痛薬であるモルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニルは、天井効果（有効限界）がないため、投与量の上限はない。従って、投与量を徐々に増量し十分な鎮痛効果を発揮した時点の投与量がその患者の至適投与量となる。また、がん病変（例えば放射

線照射あるいは化学療法)によってがん疼痛の原因が消失した際は、強オピオイド鎮痛薬を減量あるいは中止することが可能である。

7. クリニカルクエスチョン

CQ1. 経口オピオイド徐放製剤の使い分けはありますか？

推奨：各製剤により 1 日投与回数が異なる。経鼻管投与には、最も粒子型が小さいモルペス®細粒が適している（グレード B）。MS コンチン®は 1 日 2 回の投与であるが、消失半減期が短いため、投与前に痛みが出現する場合、他のモルヒネ徐放製剤に切り替える（グレード B）。

解説：

【MS コンチン®】

硫酸モルヒネ徐放錠。

1 日 2 回 12 時間毎の投与で鎮痛維持が可能であるが、半減期の関係から 8 時間毎の投与が良いという意見もある。高級アルコールをコーティングしたモルヒネ粒子を圧縮した構造で、これが腸管内の水分により徐々に溶解され、徐放性を示す。錠剤を粉砕するとその構造が破壊され、徐放性が失われてしまうため、粉砕不可である。

【MS ツワイスロン®】

硫酸モルヒネ徐放性カプセル。

1 日 2 回 12 時間毎の投与で鎮痛維持が可能である。

直径 0.6～1mm の徐放性顆粒をカプセルに充填した製剤である。腸管内の水分を吸収すると、徐々に製剤中のモルヒネが溶け徐放性を示す。カプセル内部の顆粒自体が徐放性を示すため脱カプセルが可能であるが、顆粒をさらに細かく粉砕することはできない。

【モルペス®細粒】

硫酸モルヒネ徐放性細粒。

硫酸モルヒネを含む素粒子に徐放性皮膜をコーティングし、その上から甘味料をコーティングした構造で、直径 0.5mm 前後の細粒である。液体に混濁したものは経管栄養チューブなどから投与することができる。特に、乳製品（ヤクルト、のむヨーグルト、カルピスキッズ、クリープ、牛乳）やカゼイン含有の経腸栄養剤（エンシュア・H、ラコール、クリニミール）は、シリンジ内にほとんど付着されないことが確認されている。しかし、蒸留水等はシリンジ内に多量に付着するため使用不可である。（構造化抄録 No. 78）。

【パシーフ®】

塩酸モルヒネ徐放性カプセル。

1 日 1 回投与で鎮痛維持が可能。徐放性粒と速放性粒を組み合わせることにより、血中濃度の立ち上がりが早くなるように工夫されている。徐放性粒と速放性粒を分けることができないので、脱カプセルをして分割投与することはできない。また、速放性粒を含有するた