

レモングリセリン	塗布	グリセリン レモンエッセンス	30mL 1 mL	グリセリンの粘膜保護作用、軟化作用、保湿作用、レモンによる唾液分泌促進作用
ワセリン	塗布			局所保護作用
熱処理済み白ゴマ油	塗布			局所保護作用
オリーブ油	塗布			局所保護作用
口渇緩和ドロップ SST 錠 (Siliv Stimulerande Tabletter)	含嗽	口渇時に 1～2 錠、口中に含む		

8. 発汗異常

モルヒネによる発汗異常の発現頻度は約 30%程度とされる。その機序は、汗腺へのコリン作動性作用や末梢におけるヒスタミン遊離作用による皮下血管の拡張などが考えられているが、詳細な機序は不明である 1)。

[対策]2)

発汗を伴う発熱には解熱薬を用い、アセトアミノフェン 500～1000mg1 日 4 回または頓用、イブプロフェン 200～400mg1 日 3 回または頓用する。

発汗が発熱と関連していなかったら、あるいは NSAIDs に反応しなかったら抗ムスカリン薬を考慮する。アミトリプチリン 25～50mg を就寝時。プロパンテリン 15～30mg を 1 日 2～3 回。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicice に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000
2. Robert Twycross, Andrew Wilcock, 武田文和監訳：トワイクロス先生のがんの症状マネジメント pp. 352, 医学書院，東京，2003

9. 掻痒感

オピオイドによる掻痒感の発生頻度は、2～10%である 1)。経口投与の発生頻度は数%であるが、くも膜下投与や硬膜外投与になると高率に認められる 2)。オピオイドによるヒスタミン遊離作用により掻痒感を生じるとされており、顔、首、上部胸郭の皮膚が紅潮する 1)。また、最近ではオピオイドが中枢神経系に作用して、かゆみを起こす作用が注目を集めている 3)。

[対策]

薬物療法としてd-マレイン酸クロルフェニラミンをはじめとする第1,2世代抗ヒスタミン薬の投与が一般的に行われている。しかし、中枢機序が関与している掻痒感の場合は効果を発揮し得ないため、その際は5HT₃受容体拮抗薬であるオインダンセトロン(2~8mg 静脈投与)〔4)~6)や、麻酔薬であるプロポフォール(10~20mgの静脈内投与)〔4)またはドパミン拮抗薬のドロペリドールの有効性を示唆する報告もある〔7)。

薬物療法以外の対策としては、皮膚の乾燥予防や湿潤に対するケアに加え、ヨモギローション、竹炭液、重曹などを使用した皮膚ケアを行う。皮膚の乾燥によりかゆみは増悪するため、ベビーオイルやローション、尿素入りクリームで肌の乾燥を予防することも効果的である。また、ヨモギローションを塗布またはヨモギローション風呂にしたところ、改善を認めた報告もあるがエビデンスレベルは明確ではない。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000
2. John M et al：Management of common opioid-induced adverse effects. 2006 Oct 15;74(8):1347-54.
3. 倉石 泰：オピオイドと中枢性のかゆみ．皮膚アレルギーフロンティア．2003. 9;1(1):13-18. 【総説】
4. Ewan McNicol, Nathalie Horowicz-Mehler, Ruth A. Fisk et al.：Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain. Journal of Pain, 2003;4(5):231-56(構造化抄録：No. 12、構造化抄録：No. 14) 【1b】
5. Christos A. Iratrou, Christos K. Dragoumanis, Theodosia D. Simopoulos, Vasilios K. Dimitriou：Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg 2005;101:1516-20. 【1b】 (構造化抄録：No. 35)
6. A Comparison of Dexamethasone, ondansetron, and Dexamethasone plus Ondansetron as Prophylactic Antiemetic and Antipruritic Therapy in Patients Receiving Intrathecal Morphine for Major Orthopedic Surgery. Anesth Analg. 2003;97:259-63. (構造化抄録：No. 36)
7. K. Nakata, T. Mammoto, T. Kita, et al.：Continuous Epidural, Not Intravenous, Droperidol Inhibits Pruritus, Nausea, and Vomiting During Epidural Morphine Analgesia. J Clin Anesth. 2002; 14(2): 121-5. 【1b】 (構造化抄録：No. 37)

10. 排尿障害

排尿障害はモルヒネの経口で1~3%、硬膜外投与では、直接、脊髄の μ 受容体に作用する

ため 20～70%と高率に認められる。男性に多く、前立腺肥大症や糖尿病、がんによる膀胱直腸障害のある患者では尿閉にいたる場合もあり、注意が必要である 1)。

[対策]

排尿筋の収縮力を高めるコリン作動薬（ジスチグミン 15mg/分 3、食後）と括約筋を弛緩させる $\alpha 1$ 受容体遮断薬（タムスロシン 0.2mg/分 1）を併用する。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000

11. ミオクローヌス

ミオクローヌスの頻度は低いが、モルヒネの長期大量投与時に認められ、M-3-Gが原因の一つと考えられている。知覚過敏もミオクローヌスと同じ機序で、M-3-Gミオクローヌスとは、1つまたは複数の筋肉が短時間であるが不随意に収縮するものであり、四肢がピクツとするものが多い 1)。モルヒネの代謝物 M3G(morphine-3-glucuronide)との関連性も示唆されている 2)。Tiseo PJらの報告では、ミオクローヌスの有病率は、経口投与群で非経口投与群よりも 3 倍以上高かったが ($P < 0.05$)、ミオクローヌスも認知障害のいずれも M6G/MOR 比との相関はみられなかったとしている。

[対策]

- i) 軽度：経過観察
- ii) 程度が強い場合：オピオイドローテーションや、抗けいれん薬であるクロナゼパムを 0.5mg 就眠前投与から 2 mg/日まで必要に応じて増量。筋弛緩薬のダントロレンも有用。

[参考文献]

1. 日本緩和医療学会：Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン，真興交易株式会社医書出版部，2000
2. Mercadante S：Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. Cancer. 1999 Nov 1;86(9):1856-66. (構造化抄録：No. 30)

がん疼痛治療ガイドライン（相互作用）

目次

- 1.相互作用とは
- 2.ガイドライン作成のコンセプト
- 3.クリニカルクエスションの作成
- 4.文献検索及び文献の選択
- 5.構造化抄録の作成
- 6.推奨案の作成
- 7.クリニカルクエスション

1. 相互作用とは

薬物相互作用とは、2種類以上の薬物を併用した場合に各薬物同士が干渉し合い、単独投与の場合に比べ、薬物の効果が増強または減弱することをいう。その発生率は2種類の薬物を併用した場合は4-5%であるが、3種類の併用になると45%になるといわれている。3種類以上の組み合わせとなると成書にもどのような薬物相互作用が発現するかは明確に記載されておらず、未知の世界といっても過言ではない。投与する場合には十分な経過観察が必要と考える。

薬物相互作用は、薬物動態学的相互作用と薬効学的相互作用の2種類に分類できる。

薬物動態学的相互作用

薬物Aが薬物Bの吸収、分布、代謝、排泄に影響を与える結果、作用部位での薬物Bの濃度が変化し、その効果が増強または減弱するような場合をいう。

吸収過程における相互作用

制酸薬に含まれるCa²⁺、Mg²⁺、Al³⁺などはテトラサイクリン類とキレートをつくり、テトラサイクリン類の吸収を阻害する。コレステラミンはチロキシシン、ワルファリン、強心配糖体などを消化管内で吸着し、吸収を阻害する。薬の吸収は消化管内のpHによっても変化するので、消化管内のpHを変えるような薬によっても吸収は影響を受ける。また、抗コリン薬やアヘンアルカロイドなどは、胃内容物の排泄を遅くさせるので、経口投与された他の薬物の吸収を遅らせる。

分布過程における相互作用

一般に薬物は、血漿中ではある一定の割合で血漿蛋白と結合している。薬理活性を示すのは蛋白と結合していない遊離型の薬物であるが、蛋白と高率で結合する2種以上の薬物を同時に投与すると蛋白結合に競合が起こり、遊離型薬物の割合が多くなり有害作用の原因となることがある。臨床上問題となる相互作用を示す薬物は、1) 血漿蛋白率が90%以上と高い薬物、例えば98%蛋白と結合している薬物が相互作用で96%となった場合、血漿中

遊離型濃度は2倍になる、2) 安全域が狭い薬物、3) 結合部位を容易に飽和できる薬物、4) 分布容積が小さく、除去速度が小さい薬物が知られている。例として、経口糖尿病薬トルブタミドとフェニルブタゾン、非ステロイド性抗炎症薬などを併用すると、血糖値が過度に低下し、低血糖発作を誘発することがある。

代謝過程における相互作用

ある種の薬物は酵素誘導により肝ミクロソームの薬物代謝酵素活性を増強させ、併用投与した薬物の代謝を促進し、薬効を減弱させる。また逆に、ある種の薬物は薬物代謝酵素活性を阻害し、併用投与していた薬物の代謝を遅らせるため、薬効を増強させる。例えば、フェノバルビタールとワルファリンを併用すると、フェノバルビタールによって薬物代謝酵素が誘導されワルファリンの代謝速度が速くなり、その結果、抗凝固効果が減弱する。このような薬物代謝酵素を介する相互作用は、全体の90%以上を占めると考えられており、最も重要な様式である。その中でも、cytochrome P-450系の酵素が関与するものが大半であり、特にヒトでの薬物代謝に関与する分子種としては、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4が重要である。

排泄過程における相互作用

弱酸性ないし弱塩基性の薬物の尿細管再吸収は、尿のpHの変化で大きく誘導される。従って、尿をアルカリ性にする炭酸水素ナトリウム、アセタゾラミド、チアジド系利尿薬、あるいは尿を酸性にする塩化アンモニウムなどは、他の薬物の再吸収に影響を与え、排泄速度を変化させる可能性がある。プロカインアミド、キニジン等の弱塩基性薬物の尿中排泄は、尿のpHによって減少する。また、腎尿細管分泌を大きく受ける薬物は互いに尿細管の能動輸送によって競合し、尿細管分泌が阻害される。

薬効学的相互作用

薬物Aと薬物Bが作用部位で協力あるいは拮抗する場合をいう。協力作用には相加作用（効果が各薬物の効果の和）と相乗作用（効果が各薬物の効果の和以上）がある。

がん疼痛治療では、麻薬性鎮痛薬、麻薬拮抗性鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬等各種鎮痛薬が用いられる。鎮痛薬の種類は多種多様であり、そのため薬物相互作用を起こす組み合わせは膨大な数となる。症状は軽微なものから死に至る重篤なものまで報告されている。そこで本稿では、がん疼痛治療に主に用いられる薬剤の相互作用についてクリニカルクエッションを立て、その後作成した構造化抄録を下に推奨案の検討を行った。

2. 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。

3. クリニカルクエッションの作成

上記ンコンセプトに従い作成した。作成したクリニカルクエッションを以下に示す。

- CQ1. オピオイド使用時に注意すべき相互作用としてどのようなものがありますか？
- CQ2. オピオイド同士を併用すると相乗効果は期待できますか？
- CQ3. オピオイド製剤と食事との相互作用について、注意すべきものとしてどのようなものがありますか？
- CQ4. 上記以外で、特にフェンタニル製剤と併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか？
- CQ5. 上記以外で、特にモルヒネ製剤と併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか？
- CQ6. 上記以外で、特にオキシコドン製剤と併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか？
- CQ7. 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs）と併用する際に注意しなければならない薬剤としてどのようなものがありますか？

4. 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 Pub Med MEDLINE を用い、幅広い文献検索を行った。1950年～2006年現在で検索した key word とヒット数を下表に示した。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 20 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 2006/12/31)

#1	Morphine	36551
#2	Oxycodone	578
#3	Fentanyl	10640
#4	Drug Interactions	113858
#5	#1 and #2	609
#6	#2 and #4	26
#7	#3 and #4	285
#8	#1 and #2 and #4	27
#9	#1 and #3 and #4	72
#10	#2 and #3 and #4	0
#11	#5 and RCT	124

#12	#6 and RCT	7
#13	#7 and RCT	136
#14	anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal	46789
#15	#4 and #14	2092
#16	#15 and RCT	178

5. 構造化抄録の作成

上記 Medline により選択された文献のうち、がん疼痛治療を行う上で重要と考えられ、かつ本邦未発売の薬剤に関する文献ならびに動物実験に関する文献を除く計 20 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。

6. 推奨案の作成

作成したクリニカルクエッションに対する推奨案を作成した。

7. クリニカルクエッション

Q01. オピオイド使用時に注意すべき相互作用としてどのようなものがありますか。

推奨：オピオイドと中枢神経抑制剤を併用する際には相加的に中枢神経抑制作用が増強されるため、呼吸抑制や鎮静に注意が必要である。また、モルヒネおよびオキシコンチンは、ワルファリンと併用すると抗凝血作用が増強されるため、出血傾向に注意が必要である。モルヒネおよびオキシコンチンは抗コリン作用を有するため、抗コリン作用を有する薬剤と併用する際には麻痺性イレウスや尿貯留に注意が必要である（グレード C）。

解説：添付文書上、中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン系薬剤等）、吸入麻酔剤、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤、β遮断剤、アルコール、抗ヒスタミン薬、オピオイドとの併用は相加的に中枢神経抑制作用を増強させるため、併用時は呼吸抑制、めまい、口乾、低血圧、及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。事実、オキシコドンとクロナゼパムの併用が原因と考えられる死亡例が報告されている（クロナゼパムにより CYP3A4 が阻害され、オキシコドンの代謝が阻害される）（構造化抄録 1、エビデンスレベル 4e）。逆に中枢神経抑制薬とオピオイドを併用している患者がオピオイドを中止する場合、中枢神経抑制作用が減弱する可能性がある。また、モルヒネおよびオキシコンチンは、クマリン系抗凝血剤であるワルファリンと併用するとクマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある（機序は不明）。モルヒネおよびオキシコンチンは抗コリン作用を有するため、抗コリン作用を有する薬剤と併用することにより麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがあるため、注意が必要である。

CQ2. オピオイド同士を併用すると相乗効果は期待できますか。

推奨：ブプレノルフィン、ペンタゾシンとオピオイドとを併用すると、オピオイド受容体への結合が阻害され、鎮痛作用の減弱／退薬症候が発現することがあるため併用は奨励されない(グレードC)。また、強オピオイド同士を併用しても相乗効果は認められない(グレードB)。

解説：添付文書上では μ 受容体の部分アゴニストであるブプレノルフィン、ペンタゾシンとオピオイドを併用すると、オピオイド受容体への結合が阻害され、鎮痛作用の減弱／退薬症候が発現することがあると報告されている(ブプレノルフィン 8mg/日を長期投与されている被験者に硫酸モルヒネ 15、30mg を追加投与したところ、硫酸モルヒネの作用は有意に減少した。また、硫酸モルヒネの用量を 65、85、120mg と増量してもほとんど作用は認められなかった。さらにこの作用は約 30 時間持続した)。一方、オピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンの超低用量 (0.001mg) を併用することによりオピオイドの鎮痛耐性や身体依存が抑制され、鎮痛効果が増強することが(作用機序として、超低用量のナルトレキソンが μ 受容体とGタンパクとの uncoupling を阻害するとためであると考えられている) 骨関節炎患者を用いたランダム化トライアルにおいて報告されているが、逆に鎮痛作用の減弱／退薬症候が発現する可能性もあるため、オピオイドとオピオイド受容体と拮抗作用を示す薬剤の併用は推奨されない(構造化抄録2、エビデンスレベル1b)。

健常人に冷感刺激を負荷した二重盲検クロスオーバー試験において、常用量のオキシコドンとモルヒネを併用しても相乗効果は認められなかったことが報告されている(構造化抄録3、エビデンスレベル1b)。そのためオピオイド同士を併用しても相加効果は期待できるが相乗効果は期待できないと考える。

CQ3. オピオイド製剤と食事との相互作用について、注意すべきものとしてどのようなものがありますか？

推奨：オキシコドン速放製剤(オキノーム®)、カディアン®およびピーガード®は食事摂取により薬物動態のパラメータが変化するため、これらは空腹時に服用することが望ましい(グレードB)。

解説：一般的に、麻薬性鎮痛薬は食事の時間に関係なく、定期的に服用すること推奨されているが、製剤の種類によっては食事との相互作用について注意しなければならない場合があるため、注意が必要である。

Kapil らは、健常人を用いたオープンラベルランダム化クロスオーバー試験において、食

事（高脂肪の朝食）摂取後に服用することによりオキシコンチン速放製剤の吸収速度は変化しないが、吸収量が増大し、AUCが上昇することを報告している（構造化抄録4、エビデンスレベル1b）。Benzigerらもまた、高脂肪食はオキシコドン（内用液剤）のC_{max}を約20%低下させ、AUCを約20%上昇させることをランダム化比較試験において報告している（構造化抄録5、エビデンスレベル1b）。よってオキシコドン速放製剤（オキノーム®）服用前に食事（特に高脂肪食）をしている際は、オキシコドンの効果／副作用の発現を注意深く観察する必要がある。

硫酸モルヒネ製剤であるカディアン®は、食後に服用すると、空腹時に服用した時と比較してC_{max}およびAUCは両群間で変化がないものの、T_{max}が有意に遅延することが添付文書に記載されている。従って、本剤は食事の摂取時間により効果発現時間に変化する可能性がある。

硫酸モルヒネ製剤であるピーガード®もまた、高脂肪食摂取20分後投与では、空腹時投与と比べてモルヒネの血漿中濃度が低下、T_{max}が延長し、また、軽食摂取60分前投与では影響を受けなかったが、軽食摂取30分前投与では空腹時投与と比べて血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤服用後1時間は食事を控えることが添付文書上報告されている。

CQ4. 上記以外で特にフェンタニル製剤と併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか？

推奨：肝CYP3A4を阻害する薬剤を併用する際には注意が必要である（グレードC）。

解説：フェンタニルは肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害されることが知られており、本酵素を阻害するリトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン併用時はフェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長に注意する必要があると添付文書上記載されている。しかしながら、イトラコナゾールの併用はフェンタニル注射剤の薬物動態に影響を与えないことが健常人を用いたランダム化クロスオーバー試験において報告されており（構造化抄録6、エビデンスレベル1b）、必ずしも肝CYP3A4を阻害する全ての薬剤がフェンタニルの薬物動態に影響を与えるわけではないと思われる。

CQ5. 上記以外で特にモルヒネと併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか？

推奨：メトクロプラミドやキニジンと併用する際には鎮静等の副作用発現に注意が必要である。シプロフロキサシンやトロバフロキサシンと併用する際には抗菌薬の効果を詳細に

チェックする必要がある(グレードB)。ジドブジンと併用する際にはジドブジンの副作用発現に注意が必要である。また、ジメチコンとピーガード®を併用する際はピーガード®の鎮痛効果の減弱に注意する(グレードC)。ニトログリセリン貼布剤とモルヒネを併用時にニトログリセリン貼布剤を中止する際にはモルヒネの鎮痛効果を再評価する(グレードB)。また、グルクロン酸抱合を抑制/亢進する薬剤と併用する際にはモルヒネの鎮痛効果を注意深く観察する必要がある(グレードC)。

解説：モルヒネの吐き気予防にメトクロプラミドはよく使用されるが、同様にモルヒネ(徐放性製剤)の鎮静作用を増強することが患者を用いたランダム化試験において報告されており、注意が必要である(メトクロプラミドはモルヒネ徐放性製剤のT_{max}への到達時間を有意に速める、また、モルヒネの鎮痛効果を増強することが原因と考えられている)(構造化抄録7、エビデンスレベル1b)。キニジンはモルヒネ経口剤のAUCとC_{max}を上昇させる(キニジンが小腸P-glycoproteinに作用し、モルヒネの消化管粘膜からの吸収を制御することによる)ことが、健常人を用いたランダム化クロスオーバー試験において報告されており、併用時にはモルヒネ副作用の発現をチェックする必要があると思われる(構造化抄録8、エビデンスレベル1b)。

ニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン(シプロキサン®)やトロバフロキサシン(アベロックス®)はモルヒネと併用することにより、bioavailabilityやC_{max}が減少することが健常人を用いたランダム化クロスオーバー試験において報告されており(トロバフロキサシンbioavailability:36%減少、C_{max}:46%減少、シプロフロキサシンAUC:50%減少、C_{max}:60%減少)、モルヒネと併用する際には抗菌薬の効果を詳細にチェックする必要があると思われる(構造化抄録9、10、エビデンスレベル1b)。

モルヒネはジドブジン(アジドチミジン)クリアランスを低下させ、ジドブジンの副作用(骨髄抑制等)があらわれることがある(ジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害する)。また、モルヒネ製剤(ピーガード®)によってはジメチコンにより溶出が遅延し、鎮痛効果の減弱が起こることがある。

ニトログリセリンの貼布剤とモルヒネ(経口剤)を併用することにより鎮痛効果の増強/増量を遅延できることが、がん患者によるランダム化比較試験により報告されている(構造化抄録11、エビデンスレベル1b)。そのためニトログリセリン貼布剤とモルヒネ併用時にニトログリセリン貼布剤を中止する際にはモルヒネの鎮痛効果を再評価する必要がある(NOの持続的な供給によるモルヒネ耐性の遅延ならびにそれにより高用量のモルヒネ使用をせむにすむことによる副作用の軽減効果)。

一方、NSAIDsの一つであるケトプロフェンはモルヒネの副作用の一つである呼吸抑制を軽減することが健常人を用いたランダム化クロスオーバー比較試験において報告されており(構造化抄録12、エビデンスレベル1b)、呼吸抑制が懸念される患者のNSAIDsにはケトプロフェンが有用であるかもしれない。

また、モルヒネはグルクロン酸抱合を受け代謝されるが、シメチジン、メトトレキサートおよびシスプラチンはグルクロン酸抱合を抑制するため、モルヒネの作用を増強する可能性がある。逆にリファンピシンはグルクロン酸抱合を亢進させるため、モルヒネの作用を減弱させる可能性がある。

CQ6. 上記以外で特にオキシコドンと併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか？

推奨：肝 CYP2D6 を阻害する薬剤と併用する際には注意が必要である。また、リファンピシン、リトナビル、キニジンおよびシクロスポリンと併用する際には注意が必要である（グレードC）。

解説：ある薬剤が CYP2D6 阻害薬である場合、O-脱メチル化反応を阻害し、その結果オキシコドンの血中濃度を高める可能性がある。選択的セロトニン再取り込み阻害剤の多くは CYP2D6 阻害剤であるため、オキシコドンの効果が強まる可能性がある。また、リファンピシンはオキシコドンのクリアランスを増加しリトナビルやキニジンはクリアランスを低下させるため、オキシコドンの血中濃度が高まる可能性がある。オキシコドンそのものはシクロスポリンの生体利用率を減少させる。

CQ7. 非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs）と併用する際に注意しなければならない薬剤としてはどのようなものがありますか。

推奨：NSAIDs は腎排泄を変化させ、ACE 阻害剤やフロセミド、チアジド系利尿薬、メトトレキサート等の排泄遅延を来すことがある（グレードC）。また、ペメトレキセドをイブプロフェンと併用する場合にはペメトレキセドの副作用発現に注意が必要である。ミソプロストールとジクロフェナクを併用する際にはジクロフェナクの鎮痛効果の減弱に注意する必要がある（グレードB）。

解説：非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs）は、ほかの薬剤との薬物相互作用が多く報告されている薬剤群の一つといわれている。以下に臨床問題となる可能性のある薬物間相互作用の機序の例を示す。

①血漿蛋白結合の競合：NSAIDs は血漿中では大部分が血漿蛋白と結合した状態にある。同様に血漿蛋白結合して存在する傾向にある薬剤が同時に投与された場合、両薬剤間に血漿蛋白競合がおこる。薬剤の多くは遊離型で存在する時に活性を持つので、この結果遊離型が薬剤の作用（副作用）が強く現れる場合がある。

②肝薬物代謝酵素の競合：NSAIDs には主に肝臓において代謝される薬剤もあるため、同一

の酵素によって代謝される薬剤が併用された場合、この酵素に対して結合競合がおこる。その結果、代謝が阻害された薬剤の血中濃度が高まり、作用が強く現れる場合がある。近年、本邦において承認された Cox-2 選択的阻害剤であるセレコキシブは、主に CYP2C9 で代謝されるため、添付文書上、同酵素で代謝されるワルファリンとは併用注意となっている。しかしながら、セレコキシブはワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼさないことが、ランダム化比較試験により報告されており、安全に使用できる可能性が考えられる（構造化抄録 13、エビデンスレベル 1b）。また、経口糖尿病薬であるナテグリニドも CYP2C9 で代謝されるが、ジクロフェナクと相互作用を示さないことが健常人を用いたランダム化クロスオーバー試験により報告されている（構造化抄録 14、エビデンスレベル 1b）。クランベリージュースやグレープジュース、紅茶もまた CYP2C9 を阻害するが、フルルビプロフェンのクリアランスに影響を及ぼさないことが報告されている（構造化抄録 15、エビデンスレベル 1b）。

③腎排泄の変化：尿 PH の変化により薬剤排泄に変化が起こることがある。また、腎プロスタグランジン合成阻害により腎排泄を変化させ、ACE 阻害剤やフロセミド、チアジド系利尿薬の排泄遅延を来すこともある。しかしながら、イブプロフェン、スリダク、ジクロフェナクはリシノプリルやヒドロクロチアジドの降圧作用に影響を与えないことが報告されている（構造化抄録 16、エビデンスレベル 1b）。利尿剤と NSAIDs 併用による降圧作用の増強作用は NSAIDs によるプロスタグランジン合成阻害とは関係なく引き起こる機序もあるのかもしれない。また、有効な薬物治療の遂行には患者への適切な服薬指導が重要であるが、体系的な患者教育を行うことで患者が継続した相互作用に関する知識を保持できることが報告されている（構造化抄録 17、エビデンスレベル 1b）。

メトトレキセートもまた、NSAIDs により腎排泄が阻害されることが報告されており、併用時には注意が必要である。メトトレキセートと類似構造を有するペメトレキセド（悪性胸膜中皮腫治療剤）もまた、イブプロフェンによりクリアランスの低下、それに伴う C_{max}、AUC の上昇が報告されている。そのため、NSAIDs は併用注意薬剤となっている（構造化抄録 18、エビデンスレベル 1b）。

④受容体結合競合：薬剤またはその代謝物が生体内化学伝達物質とその構造が類似する時などに、その化学伝達物質の受容体において結合競合が起こる。同一の受容体に対して結合しやすい複数の薬剤が同時に投与された場合、受容体遮断がより強く現れ、その受容体を介する反応が弱まる。この機序に関する相互作用としては、ニューキノロン系薬剤との併用による痙攣誘発が知られている。これは、ニューキノロン系抗菌薬の中樞神経作用である γ-アミノ酪酸受容体（GABA_A 受容体）応答抑制作用によるけいれんを、NSAIDs が増強するためと考えられている。しかしながら、この相互作用に関するランダム化比較試験は実施されていない。

⑤その他：消化管障害の予防のため、NSAIDs とプロトンポンプインヒビターならびにミソプロストールは併用して使用される場合がある。オメプラゾールは NSAIDs（ジクロフェナ

ク、ナプロキセン、ピロキシカム) の薬物動態に影響をきたさないことが報告されている (構造化抄録 19、エビデンスレベル 1b)。一方、ミソプロストールはジクロフェナクの AUC を 20% 下降させることが報告されている (構造化抄録 20、エビデンスレベル 1b)。そのため、ミソプロストールとジクロフェナクを併用する際にはジクロフェナクの鎮痛効果の減弱に注意する必要がある。

がん疼痛治療ガイドライン（服薬指導）

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
6. クリニカルクエスション

1. ガイドライン作成のコンセプト

がん疼痛治療においては、オピオイド鎮痛剤を中心とする薬物治療の果たす役割が大きい
が、患者や家族の多くはオピオイド鎮痛剤に対して誤解や不安を抱いており、適正使用の
障害となっている場合が少なくない。そのため、がん疼痛治療に際しては患者や家族を対
象とする教育的介入が必要であり、がん疼痛治療ガイドラインの中に「服薬指導」として
位置づけた。

なお、がん疼痛を有する患者や家族を対象とする教育的介入には、暖める、冷やす、マッ
サージ、気晴らしやリラクゼーションなどの非薬物療法に関する介入もあるが、ここでは
薬物療法に関する教育的介入に限定して記載した。

上記のような前提のもとに、以下のコンセプトに基づき作成した。

①服薬指導・患者教育は、がん疼痛治療において有効なのか？有効であるとすれば、どの
ような集団で有効なのか？

②服薬指導・患者教育を実施する際、有効な手法は何か？

すなわち、がん疼痛治療における服薬指導・患者教育を行うべき対象を明らかにするとと
もに、実施すべき有効な手法を示す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以下に示す。

表 1: 服薬指導・患者教育に関するクリニカルクエスション

-
- CQ1. 服薬指導・患者教育は疼痛治療に影響するか？
 - CQ2. 服薬指導・患者教育の具体的な手法は、どのようなものか？
 - CQ3. 教育期間により有効性に差異はあるか？
 - CQ4. 家族を対象とした教育は効果的か？
 - CQ5. 外来患者や在宅患者に教育効果はあるか？
 - CQ6. 高齢患者や小児患者への教育効果はあるか？
-

- CQ1. 服薬指導・患者教育は疼痛治療に影響するか？
- CQ2. 服薬指導・患者教育の具体的な手法は、どのようなものか？
- CQ3. 教育期間により有効性に差異はあるか？
- CQ4. 家族を対象とした教育は効果的か？
- CQ5. 外来患者や在宅患者に教育効果はあるか？
- CQ6. 高齢患者や小児患者への教育効果はあるか？

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 MEDLINE 検索 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>) を用い、幅広い文献検索を行った。1966年～2007年6月10日現在で検索した key word とヒット数を以下に示した。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～2007年6月10日現在で検索した key word とヒット数も以下に示した。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□報を服薬指導作成用文献とした。

MEDLINE 検索式 (Publication Date from 1998/01/01 to 2007/12/31)

#1	Opioid.tw	51312
#2	Limit #1 to (Human and English Language)	22670
#3	Patient education.tw	43824
#4	#2 and #3	142※

※ 印の 142 論文から、リウマチ、術後疼痛、腰痛などを除外した。

文献検索で使用した key word とヒット数の履歴

#1	((麻薬性鎮痛剤/TH or オピオイド/AL) or (麻薬/TH or オピオイド/AL))	12839
----	--------------------------------------------------	-------

#2	(腫瘍/TH or 腫瘍/AL)	1213868
#3	((服薬指導/TH or 服薬指導/AL)	3910
#4	#1 and #2	2914
#5	#1 and #2 and #3	93

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、計 12 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、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分類するとともに、作成した構造化抄録を基に推奨案を作成した。

6. クリニカルクエスチョン

CQ1. 服薬指導・患者教育は疼痛治療に影響するか？

推奨：服薬指導・患者教育により、依存性や耐性などを心配することなく、鎮痛剤を安心して定期的に服用できるようになる心理的効果や知識の向上だけでなく、疼痛の程度が低下するという影響もある。（グレードB）

解説：現在までに報告された複数の検討において、教育的介入により鎮痛薬への誤解や不安の解消により、鎮痛薬の定期的使用が促された結果、良眠が得られたなどのほか、除痛率についても介入群が優位に優れているとの結果を示す報告がある（Rimer B, Levy MH, Keintz MK, et al. : Enhancing cancer pain control regimens through patient education. Patient Educ Couns. 10(3) : 267~277, 1987.）（de Wit R, van Dam F, Zandbelt L, et al. : A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. Pain 73(1) : 55~69, 1997.）。

CQ2. 服薬指導・患者教育の具体的な手法は、どのようなものか？

推奨：口頭での指導だけでなく、小冊子やパンフレット、教育用シートなどの印刷物、あるいはカセットテープなどの媒体による情報提供に加え、患者が疼痛の程度を記録する日記が用いられる。これらを組み合わせた教育的介入により、知識の向上や誤解の解消に加え、除痛率の向上につながる可能性もある。（グレードB）

解説：現在までに報告された検討では、教育的介入を行う際に種々のツールが用いられている。ツール類には、情報提供を支援するための印刷媒体や電子媒体に加え、患者自身が記録する日記などがある。すなわち、患者と医療従事者とのコミュニケーションのツールとしても機能する。

また、がん疼痛治療における患者教育には、①評価、②ゴールの設定、③教育方法の選択、④実行、⑤再評価の5段階があるとされる（Rimer BK, Kedziera P, Levy MH. : The role of patient education in cancer pain control. Hosp J. 8(1-2) : 171~91, 1992.）。これらを各職種間の分業よりも、むしろ共同作業とする認識に立って実務を行うのが良いと考えられる。

CQ3. 教育期間により有効性に差異はあるか？

推奨：長期間にわたる教育的介入よりも、短期間の介入が有効である。（グレードB）

解説：患者や家族にとって短期間の教育は知識を向上させるものの、6ヶ月間という比較的長期間にわたる教育的介入はこれらの向上に寄与しないことが判明している（Wells N, Hepworth JT, Murphy BA, et al. : Improving cancer pain management through patient and family education. J. Pain Symptom Manage., 25(4) : 344~356, 2003.）

そこで、中程度から高度のがん疼痛を有する入院患者を対象として、短期間での疼痛に関する教育の効果が検討された。対象患者は10~15分間の教育を5日間受けた介入群15名と標準的ケアを受けた対照群15名である。その結果、対照群に比較して介入群での疼痛の平均値は有意に低く、オピオイドに対する悪い印象や痛みを我慢しなければならないとする誤解は有意に低くなっていた（Lai YH, Guo SL, Keefe FJ, et al. : Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. Support Care Cancer 12 : 645~652, 2004.）。

CQ4. 家族を対象とした教育は効果的か？

推奨：患者の場合と同様に、教育的介入の結果、がん疼痛治療に関する知識向上が認められる。患者への影響の大きさを考慮すると、家族を含めた教育的介入が重要と考えられる。（グレードB）

解説：在宅で高齢のがん患者を支援する家族50名を対象とした検討も行われており、がん疼痛治療に関する知識の向上などが認められ、患者教育の有効性が示唆されている（Ferrell BR, Grant M, Chan J, et al. : The impact of cancer pain education on family caregivers of elderly patients. Oncol Nurs Forum. 22(8) : 1211~1218, 1995.）。

CQ5. 外来患者や在宅患者に教育効果はあるか？

推奨：高齢患者と同様に、外来患者への教育的介入は有効と考えられる。（グレードB）

解説：Oliver らの行った検討は対象を外来患者に限定しており、2 週間以上にわたって中程度以上のがん疼痛を訴えている患者を介入群 34 名と対照群 33 名の 2 群に無作為に振り分けた検討である。介入群には 20 分間の個人的な教育あるいは鎮痛剤に対する誤解や偏見の解消などを行い、対照群には疼痛治療に必要とされる標準的な教育が行われた。その結果、対照群に比較して介入群では疼痛の程度は有意に低くなったが、疼痛に起因する日常生活での機能障害や疼痛発現の頻度、疼痛に関する知識には有意な影響は認められなかった (Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al. : Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. J. Clin. Oncol., 19(8) : 2206~2212, 2001.)。

その他、外来患者 189 名を対象とした検討でも、鎮痛剤の中毒や副作用の心配、疼痛を我慢する態度、‘良い患者’を自分自身に強制する態度についても改善が認められ、患者教育の有効性が示唆されている (Yates P, Edwards H, Nash R, et al. : A randomized controlled trial of a nurse-administered educational intervention for improving cancer pain management in ambulatory settings. Patient Educ Couns. 53(2) : 227~237, 2004.)。

CQ6. 高齢患者や小児患者への教育効果はあるか？

推奨：高齢患者への教育的介入により、鎮痛薬への中毒に対する心配が少なくなり、鎮痛薬の定期的使用が促され、良眠が得られるほか、疼痛の程度も低下することが期待できる。（グレードB）小児患者については、教育の効果を検討した報告がなく、効果は不明である。

解説：60 歳以上のがん患者 40 名を無作為に教育群と対照群の 2 群に振り分けて患者教育の有効性を検討した結果では、患者だけでなくその家族についても教育の効果が認められている (Ferrell BR, Rhiner M, Ferrell BA. : Development and implementation of a pain education program. Cancer 72(11 Suppl) : 3426~3432, 1993.)。すなわち、患者については鎮痛剤の中毒に対する心配が少なくなり、鎮痛剤を頓用ではなく定期的に使用すると認識が大きく向上し、良眠が得られるようになったことに加え、疼痛の低下が認められている。また、家族については知識の向上に加え、鎮痛剤の中毒や呼吸抑制への心配が低下している。

教育的介入が疼痛の程度に影響するか否かを主な検討目的とした報告もある (Clotfelter CE. : The effect of an educational intervention on decreasing pain intensity in elderly people with cancer. Oncol Nurs Forum. 26(1) : 27~33, 1999.)。この検討では 65 歳以

上のがん患者 36 名を対象として、無作為に介入群 18 名と対照群 18 名の 2 群に振り分け、介入群には 14 分間のビデオテープによる教育を行うとともに“Managing Cancer Pain”と題する小冊子が配布された。一方、対照群については事務職員によって疼痛治療に関する教育を受け、被験者は 2 週間後に 1 日の中で疼痛の程度を VAS によって 2 回評価して返送する方式で行われた。その結果、介入群における疼痛の程度は VAS (0~100) による評価で 16.3 と対照群の 29.4 に比べて有意に低く、患者教育により疼痛が低下することが判明した。別の検討では、看護師による口頭での指導や印刷物に加え、カセットテープや疼痛を記録する日記などを組み合わせて疼痛や疼痛治療について患者 313 名を対象として無作為試験を行った結果、知識の向上だけでなく、疼痛の程度も有意に低下したことが報告されている (de Wit R, van Dam F, Zandbelt L, et al. : A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. *Pain* 73(1) : 55~69, 1997.)。この検討の中で疼痛に関するパンフレットを読んだ患者の割合は 75%に達し、カセットテープを聞いた患者は 55.7%、疼痛日記については 85.6%の高率で記入していたことも報告されている。

がん疼痛治療ガイドライン（依存と耐性）

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. がん疼痛メカニズムと診断の重要性
6. 推奨案の作成
7. クリニカルクエスション
8. がんの痛みのメカニズムと診断
9. 参考文献

1. ガイドライン作成のコンセプト

がん疼痛治療の専門医療者を除くがん疼痛医、一般科の医師、医療従事者を対象とする。がん疼痛治療の使われるオピオイドは古くから依存や耐性が問題となり、医師はオピオイドの使用を躊躇し、最後の手段として考えていた。この考え方が日本のがん疼痛治療の妨げとなっていると考えられる。そこで依存や耐性のがん疼痛治療の妨げになることではないことをガイドとする。

2. クリニカルクエスションの作成

上記、ガイドラインのコンセプトに従って作成した。クリニカルクエッション（CQ）を以下に示す。

- CQ1. がん疼痛治療にオピオイド鎮痛薬を使用すると身体依存は形成されますか？
- CQ2. がん疼痛治療にオピオイド鎮痛薬を使用すると精神依存は形成されますか？
- CQ3. がん疼痛治療にオピオイド鎮痛薬を使用すると鎮痛耐性は形成されますか？

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くため Pub Med MEDLINE を用い系統的な文献検索を行なった。1964年～2006年現在で検索した検索式とヒット数を以下に示した。

MEDLINE 検索式 (Publication Date from 1964/01/01 to 2006/12/31)

#1	Cancer	906620
#2	Pain	341994
#3	Dependence	115409