

#4	Tolerance	154224
#5	inflammation	246940
#6	Neuropathic pain	4696
#7	Place preference	2210
#8	#1 and #2 and #3	151
#9	#1 and #2 and #4	73
#10	#1 and #2 and #3 and #4	62
#11	#5 and #7	11
#12	#6 and #7	7

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名の班員により計22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、批判的吟味が可能となるようにした。

5. 推奨案の作成

臨床的クエッションを班員で分担し、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2）、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. 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. クリニカルクエスチョン

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？

推奨：慢性的にオピオイド鎮痛薬を使用すると身体依存が形成される。オピオイド鎮痛薬の慢性投与後、急激なオピオイド鎮痛薬の投与中止や麻薬拮抗薬ナロキソンを投与することにより、離脱症状（退薬症候）が誘発される。また、オピオイド鎮痛薬の慢性投与後、ペンタゾシンやブプレノルフィンのような麻薬拮抗性鎮痛薬を投与すると離脱症状（退薬症候）が誘発される。身体依存は治療の妨げになることはないが、オピオイド鎮痛薬を中止する場合には急激に中止しないで、徐々に行う。また、オピオイド鎮痛薬を投与している患者にはペンタゾシンやブプレノルフィンのような麻薬拮抗性鎮痛薬を投与してはならない。（グレードC）

解説：オピオイド鎮痛薬の身体依存の強度は投与量、投与頻度および投与期間により決定される。これらの3因子の中で、投与頻度が最も重要な因子である 1)。また、オピオイドが急激に生体から消失したり、ナロキソンや麻薬拮抗性鎮痛薬により急激にオピオイド受容体からオピオイド鎮痛薬が置換されると強度の離脱症状を示す 2, 3)。

離脱症状を避けるために必要なオピオイド鎮痛薬の用量は前日の 1 / 4 であり、6 時間から 4 時間毎に服用する。これを 2 日間繰り返した後、1 日量を 1 / 2 ずつにして行く。最終的にはオピオイドの量が 10 から 15 mg にできた後、完全に使用を中止する 4)。

オピオイド鎮痛薬の離脱症状として次のような症状が現れる。症状の多くは自律神経症状であり、「自律神経失調の嵐」とも呼ばれる 5)。がん性疼痛の患者（モルヒネ 300mg）が投薬を中断した場合、違和感、発汗、流涙ぐらいで第 1 度からせいぜい第 2 度止まりで軽微なものが多い。

表 モルヒネ型依存の離脱症状 5)

第 1 度：眠気、あくび、全身違和、発汗、流涙、流涎、鼻漏、倦怠、ふるえ、不眠、食欲不振、不安、ぼう平等
第 2 度：神経痛様の疼痛、原疾患の疼痛の再現、鳥肌、悪寒戦栗、嘔気、嘔吐、腹痛下痢、筋ちくでき、皮膚の違和知覚、苦悶等
第 3 度：朦朧、興奮、暴発、失神、痙攣、心臓衰弱、虚脱等

通常、投薬中止後 6-8 時間後より症状が発現し、1-3 日後に症状はピークとなり、5-7 日で症状は消失する。

- 1) T. Suzuki: Pharmacological studies on drug dependence in rodents: Dependence on opioids and CNS depressants. Japan. J. Pharmacol. 52, 1-10, 1990
- 2) S. Yanaura, E. Tagashira and T. Suzuki: Physical dependence on morphine, Phenobarbital and diazepam in rats by drug-admixed food ingestion. Japan. J. Pharmacol. 25, 453-463, 1975
- 3) I. Lizasoain, J.C. Leza and P. Lorenzo: Buprenorphine: bell-shaped dose-response curve for its antagonist effects. Gen. Pharmacol. 22, 297-300, 1991
- 4) R. Enck: Understanding tolerance, physical dependence and addiction in the use of opioid analgeics. Am. J. Hosp. Palliat. Care 8, 9-11, 1991
- 5) 福井 進: オピオイドを中心とした麻薬の依存性. がんの痛みは除去できる-モルヒネの正しい使い方-, ミクス、東京、158-198、2000

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？

推奨：がん疼痛治療にオピオイド鎮痛薬が慢性的に使用されている患者が薬物の渴望や薬物探索行動を示すことはないとされている。がん患者が精神依存を示すのは 0.1%よりも少ない。ただし、薬物依存の既往歴のある患者は精神依存に陥りやすいので、慎重に投与する。(グレードC)

解説：「がんの痛みからの解放」1)でも、「幅広い臨床経験によって、鎮痛を目的としてオピオイド鎮痛薬の投与を受けているがん患者には精神依存が発生しないことが明らかにされている」と記載されている。また、疼痛治療に用いるオピオイド鎮痛薬の量で患者が精神依存を起こす可能性は低いと言われている 2)。

精神依存は薬物の投与から効果発現までの時間が短いほど形成されやすい。また、注射でも、注入速度が早いほど、精神依存が形成されやすい 3, 4)。したがって、がん疼痛治療に用いられている徐放性オピオイド鎮痛薬は精神依存が形成されにくいですが、レスキュー用の速放性オピオイド鎮痛薬は形成されやすいので注意が必要である。

動物実験においても、炎症性および神経障害性疼痛下ではオピオイド鎮痛薬の精神依存が形成されないことが報告されている 5, 6)。また、炎症性疼痛下における精神依存の形成抑制は内因性 κ オピオイド神経系の活性化により、中脳辺縁ドパミン神経系におけるドパミン遊離の抑制に起因していることが明らかにされている 7)。また、神経障害性疼痛下における精神依存の形成抑制は中脳辺縁ドパミン神経系の細胞体に投射している GABA 神経上に分布している μ オピオイド受容体の機能低下によるドパミン遊離の抑制に起因しているこ

とも明らかにされている 8)。

薬物依存の既往歴のある患者は精神依存に陥りやすいので、オピオイド鎮痛薬は慎重に投与する 9)。また、オピオイド依存慢性疼痛患者に対する次のようなガイドラインが報告されている 10)。

- 1) 患者は医師が薬物依存について聞き出そうと感じたならば巧みに経緯をごまかした報告をするであろう。そのため、質問の仕方を工夫して薬物依存の程度を評価する。
- 2) 継続している痛み、増強している痛みの感受性へのオピオイドの役割を説明する。
- 3) 心理学的治療を受けている間にメサドンを使用し、解毒する。
- 4) 非麻薬性鎮痛薬を用いた痛みの治療を行う。
- 5) 家族キーメンバーなどと患者ケアの調整を行う。
- 6) 健康的日常習慣の推進を行う。

- 1) 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
- 2) R. Enck: Understanding tolerance, physical dependence and addiction in the use of opioid analgesics. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 8, 9-11, 1991
- 3) C.P. O' Vrien: Drug addiction and drug abuse. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. Edited by L.L. Brunton, J.S. Lazo and K.L. Parker, pp. 607-627, McGraw-Hill, New York, 2006
- 4) S. Kato, Y. Wakasa and T. Yanagita: Relationship between minimum reinforcing doses and injection speed in cocaine and pentobarbital self-administration in crab-eating monkeys. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 28, 407-410, 1987
- 5) T. Suzuki, Y. Kishimoto and M. Misawa: Formalin- and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferences produced by morphine, methamphetamine and cocaine. *Life Sci.* 59, 1667-1674, 1996
- 6) S. Ozaki, M. Narita, M. Narita, M. Ioka, J. Sugita, Y. Matsumura and T. Suzuki: Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: Implication of the reduction in m-opioid receptor functions in the ventral tegmental area. *J. Neurochem.* 82, 1192-1198, 2002
- 7) M. Narita, Y. Kishimoto, Y. Ise, Y. Yajima, K. Misawa and T. Suzuki: Direct evidence for the involvement of the mesolimbic k-opioid system in the morphine-induced rewarding effect under an inflammatory pain-like state. *Neuropsychopharmacology* 30, 111-118, 2005
- 8) S. Ozaki, M. Narita, M. Narita, M. Iino, K. Miyoshi and T. Suzuki: Suppression of the morphine-induced rewarding effect and G-protein activation in lower midbrain following nerve injury in the mouse: Involvement of G-protein-coupled

receptor kinase 2. Neuroscience 116: 89-97, 2003

- 9) G. M. Aronoff: Is there a significant risk of addiction? Cur. Rev. Pain 4, 112-121, 2000
- 10) J. Streltzer: Pain management in the opioid-dependent patient. Curr. Psychiat. Rep. 3, 489-496, 2001

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？

推奨：がん疼痛治療にオピオイド鎮痛薬を慢性的に使用しても鎮痛効果に耐性が形成されることはほとんどないとされている。もし、形成されたとしても、オピオイド鎮痛薬の用量を増加するか、頻回に投与することで対処できる。がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の用量の増加は、一般にがんの進行と関連している。(グレードC)

解説：鎮痛耐性を示唆するものとして、オピオイド鎮痛薬の服用開始時に比べ、鎮痛効果が得られにくくなったという患者の不満があげられる。鎮痛耐性の進行は患者間で差があるが、急激な必要オピオイド鎮痛薬の用量の増加は、鎮痛耐性の形成ではなく、原病であるがんの悪化に起因するものであることが多い 1)。疼痛治療に適切な用量のオピオイド鎮痛薬を用いた場合、鎮痛耐性が問題になることはほとんどない。もし鎮痛耐性が起きたとしてもオピオイドを増量するか、持続性オピオイドの投与回数を増やすことで対処できる。さらに、非がん性疼痛患者はがん性疼痛患者に比べ明らかに低用量で治療可能である。また、非がん性疼痛患者における用量の増加は、薬剤性異常行動の兆候を示している。短時間型オピオイド鎮痛薬は鎮痛耐性を形成しやすいことが知られている 2)。

最近、炎症性疼痛モデルマウスを用いた動物実験において、除痛用量のモルヒネを繰り返し投与しても鎮痛耐性はほとんど形成されないが、フェンタニルでは鎮痛耐性が形成されることが報告されている 3)。しかし、投与条件、種差などさらなる検討を行い、ヒトへの外挿が可能か判断すべきであろう。

- 1) R. Enck: Understanding tolerance, physical dependence and addiction in the use of opioid analgesics. Am. J. Hosp. Palliat. Care 8, 9-11, 1991
- 2) J. Jage: Opioid tolerance and dependence - do they matter? Eur. J. Pain 9, 157-162, 2005
- 3) S. Imai, M. Narita, S. Hashimoto, A. Nakamura, K. Miyoshi, H. Nozaki, N. Hareyama, T. Takagi, M. Suzuki and T. Suzuki: Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a pain state. Jpn. J. Neuropsychopharmacol. 26, 183-192, 2006

資料 2

鎮痛補助薬ガイドライン (案)

鎮痛補助薬ガイドライン（案）

担当：下山 直人（国立がんセンター中央病院）

高橋 秀徳（国立がんセンター中央病院）

1. 概論：まず鎮痛薬は、痛みの種類によらず鎮痛効果が高く、副作用が少ないことが理想である。しかし、現存する鎮痛薬でこのすべてを満たすものはなく、以下に述べる鎮痛補助薬の助けが必要であることが多い。鎮痛補助薬とは抗うつ薬、抗けいれん薬など本来は鎮痛薬として使用されず、ある特殊な痛みに対して使用される薬剤であるが、①神経障害性疼痛に対して、NSAIDs やオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果を高める薬剤（第1種鎮痛補助薬）、②オピオイドの副作用を和らげ、鎮痛薬本来の鎮痛作用を発揮させる薬剤（第2種鎮痛補助薬）に分けられる。鎮痛補助薬を使用するに当たっては、疼痛伝達経路の中での鎮痛効果の機序を確認し、同じ機序に基づく補助薬の併用は避けることが好ましい。これは薬剤の併用効果は副作用の増強にもつながる可能性があるためである。Twycross²⁾ は鎮痛補助薬のラダー（図1）を発表している。オピオイドの WHO ラダーと同様に、鎮痛補助薬による誰でもできる神経障害性疼痛の治療法を示すためと考えられる。それによれば、第1段階はステロイド製剤、第2段階は抗けいれん薬または3環系抗うつ薬、第3段階は抗けいれん薬と抗うつ薬の併用、第4段階はNMDA受容体拮抗薬、第5段階として脊髄鎮痛法をあげている。ステロイド製剤の長期的な使用は勧められないが、それ以外の補助薬、第5段階の脊髄鎮痛法に関しては日本でも痛みの専門家の多くが一般的に使用している方法である。しかし、抗けいれん薬、抗うつ薬、NMDA受容体拮抗薬として具体的に何を使用するか、何がエビデンスレベルの高いものかは示されておらず、ガイドラインを作成するためには臨床治験の推進を含め、エビデンスに基づくガイドラインが今後示されるべきである。

2. 保険診療上の問題（適応外使用）

鎮痛補助薬をはじめとして、緩和ケアで使用されるほとんどの薬剤は保険適応外で使用される。緩和ケア病棟の場合には、包括医療で使用されたため金額的に安価な薬剤はあまり問題とはならなかったが、一般病院での緩和ケア、在宅医療で緩和ケアを行う際には安価な薬剤であっても問題となることが多い。しかし、がん患者の症状緩和において鎮痛補助薬は必要であり、現状で適応外使用を行うにあたっては以下のことを念頭に置くべきである。

- 1) 患者の症状緩和に関して他に代わる方法がないか、その薬剤を積極的に使用するための臨床試験の結果、海外での治験による高い裏付けがあること
- 2) 原則として、患者に対しての説明のもとに同意が得られていること
- 3) 診療グループ内、院内での使用の指針が示されていること

などである。緩和ケアにおける症状緩和に使用する薬剤の有効性を裏付ける臨床試験の結果はほとんどなく、基礎研究からの直接引用、経験的使用が多いが、少なくとも個人の独

断ではないこと、患者への説明と同意が得られることが重要である。

また、緩和ケアチームの診療では緩和ケア病棟とは異なり、症状緩和薬の使用にあたっては担当医への説明義務もあるため、その意味でも有る程度の科学的に裏付けは必要である。平成14年より薬事法の改正により医師主導の治験が認められるようになり、平成15年より施行されている。抗がん剤のみでなく、緩和ケアにおける症状緩和薬においても、患者のQOL向上のために適応拡大を目標とした医師主導の臨床治験が行われるべきと考える。保険診療においては、療養担当規則により薬価基準に記載されている医薬品以外の医薬品の使用は禁止されている。また、原則として薬事法上の承認を受けた効能、効果、用法、用量の範囲内において使用することが定められている。しかし、臨床の現場では、保険診療と現状でのずれが生じることもしばしばみられることである。これは主として患者の病態の多様性によるところが多いが、治療が困難である症例に対して苦肉の策としての役割もある。そして、許認可薬は、少なくとも人間に投与した場合の毒性、安全域に関するデータは存在するため、開発直後の人間に対する毒性、安全性が調べられていない治験薬よりは安易に使用される傾向がある。

3. 緩和ケアにおける適応外使用の特徴

1) 臨床試験による裏付けが少ない：

緩和ケアにおける症状緩和は、薬物療法が中心となって行われている。痛みに対する鎮痛薬、鎮痛補助薬の中で、オピオイド鎮痛薬のエビデンスレベルは比較的に高いが、抗けいれん薬（ガバペンチン以外）、抗うつ薬、NMDA受容体拮抗薬など鎮痛補助薬のエビデンスレベルは低い。この理由として、オピオイドのがん性疼痛に対する有効性は臨床試験によって裏付けられているが、薬価も高く設定されているため、製薬会社も治験を積極的に行う傾向があるためである。これとは対照的に、鎮痛補助薬は、臨床的な裏付けが少なく、すでに発売されているものに関しては薬価も低いため製薬会社主導の臨床試験が積極的に行われなことは一因と考えられる。

2) 神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬

鎮痛補助薬は、オピオイドが効きにくいがん性神経障害性疼痛に使用されるが、がん性神経障害性疼痛は多要因であり複雑であると考えられている。がん性神経障害性疼痛を痛みの性質、成因によって細かく分類し、個々の薬剤に関して焦点を絞った形で検証する必要があると考えられる。がん性神経障害性疼痛は単一ではないが、帯状疱疹後神経痛、糖尿病末梢神経障害による痛みは神経障害性疼痛として比較的に性質が均一であると考えられている。抗うつ薬のアミトリプチリン、抗けいれん薬のカルバマゼピンはこれらの痛みに対する有効性がいくつかの論文で示されている。しかし、いずれも薬価は低く、適応拡大を目標とした臨床試験は行われる予定は現在のところない。

3) 緩和ケアにおける適応外使用を促進している原因

鎮痛補助薬が使用されるようになったきっかけの1つとして、ラットなどで行われている神経障害性疼痛モデルに対する鎮痛薬投与試験の発展がある。全身的な影響を除外する

ために、薬剤はくも膜下投与されることが多い。MK801 を発端として NMDA 受容体拮抗薬系列であるケタミン、イフェンプロジル、アマンタジン、デキストロメソールファンなどが、鎮痛補助薬としての有効性が示されている。現在の臨床ではそれらを基にして適応外使用が行われている。基礎研究でのモデル作りは臨床にできるだけ近いものを作ることが目的であるが、現状ではまだ完全といえず、基礎研究の結果と臨床的な有効性にはギャップがあることを認識して使用すべきである。

<がん性の神経障害性疼痛に対して用いられる主な鎮痛補助薬に関するエビデンス>

CQ1：抗けいれん薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：A（ギャバペンチン）、B（他の抗けいれん薬）

介入の有効性：ギャバペンチンの有用性に関するエビデンスが最も高い。他の抗けいれん薬の有用性についてのエビデンスは不十分である。

三叉神経痛や帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーなどに代表される非がん性の神経障害性疼痛に対する抗けいれん薬の有効性はすでに確立している（Wiffen P、McQuay H）。この知見に基づいて、抗けいれん薬はがん性の神経障害性疼痛についても臨床的に使用されている。

抗けいれん薬の中ではこれまでカルバマゼピン（Wiffen P、Bhatia MT）やフェニトイン（Chang VT、Yajnik S）、また比較的副作用の少ないクロナゼパム（Hugel H、Bartusch SL）やバルプロ酸（Hardy JR）が用いられることが多かった。しかし、最近保険収載されたギャバペンチンは、これまでの非がん性の神経障害性疼痛に対する有用性に加えて（Wiffen P、Gilron I）、がん性の神経障害性疼痛に対する臨床試験も多数行われており（Caraceni A、Ross JR、Caraceni A、Oneschuk D、Rao RD、Keskinbora K、Bosnjak S）、エビデンスレベルの高さや副作用の観点よりこれまでの抗けいれん薬に代わって用いられるようになってきている。

CQ2：抗うつ薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：B（三環形抗うつ薬）、C（その他の抗うつ薬）

介入の有効性：がん性の神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の有用性についてのエビデンスは不十分である。

非がん性の神経障害性疼痛（例えば、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性ニューロパチーなど）に対する抗うつ薬投与の意義はすでに証明されており、なかでも三環系抗うつ薬の有効性が高い（Saarto T、McQuay HJ、Sindup SH）。

がん性疼痛に対する抗うつ薬の有用性に関する報告はいくつかあるものの (Ventafriidda V、Walsh TD、Panerai AE、Magni G、Peter C、Eija K、Ehrnrooth E)、いずれも質の高い臨床試験ではない。中には三環系抗うつ薬をがん性疼痛に対してオピオイドと併用して用いることに関して、抗コリン作用による眠気、意識障害、口渇などの副作用とのバランスから疑問視する RCT も報告されている (Mercadante S、Eija K)。非がん性疼痛においては、三環系抗うつ薬の代表であるアミトリプチリンと比較して副作用が少なく有効性が同様であるとの報告に基づいて、ノルトリプチリンや他の抗うつ薬を推奨する意見もある (Watson CPN) が、がん性疼痛におけるエビデンスは不十分である。SSRI をはじめとする他の抗うつ薬に関しては、がん性疼痛における報告はほとんどない。

現状では、抗うつ薬をがん性疼痛に用いる場合には特に副作用とのバランスに注意して使う必要がある。

CQ 3: 抗不整脈薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：C

介入の有効性：がん性の神経障害性疼痛に対する抗不整脈薬の有用性についてのエビデンスは不十分である。

抗不整脈薬は、非がん性の神経障害性疼痛に対する有効性はほぼ確立している (Challapalli V、Kalso E)。一方、がん性疼痛においては特にリドカインについて肯定的な報告 (Brose WG、Thomas J、Nagaro T、Devulder JE、Galer BS、Massey GV) はあるものの、RCT ではその有用性を実証することがこれまでのところできていない (Bruera E、Elleman K)。メキシレチン (Chong SF) やフレカイニド (Sinnot C) など他の抗不整脈薬も含め、現状では抗不整脈薬のがん性の神経障害性疼痛に対する有効性に関する結論は出ていない (Cochrane Database of Systematic Reviews)。

CQ 4: ケタミン (NMDA 受容体拮抗薬) は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：B

介入の有効性：がん性の神経障害性疼痛に対する有効性についてのエビデンスは不十分である。

ケタミンは、非がん性の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果がある程度示されているものの、幻覚などの副作用のためその使用はかなり制限されている (Fisher K)。また、がん性疼痛においても、鎮痛効果に関する肯定的な臨床報告は多数行われており (Lloyd-Williams M、Tarumi Y、Bell RF、Jackson K、Oshima E、Ogawa S、Fine PG、Clark JL、Mercadante S、Mercadante S、Nikolajsen L、Stannard CF、Lossignol DA、Fitzgibbon EJ、Okon T、Ben-Ari A、Chung WJ、Sen S、Akin-Takmaz S、

Kotliska-Lemieszek A, Slatkin NE, Mercadante S, McQueen AL)、中には RCT も存在する (Mercadante S, Yang CY)。しかし、いずれも小規模試験であることや、投与方法にかなりばらつきが大きいことや実際の臨床での使用状況と異なるなど、エビデンスとして十分に満足できるものではない (Bell R, Bell RF)。

CQ5：オピオイドは、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：B 介入の有効性：神経障害性疼痛に対するオピオイドの有用性は不十分ながら示されている。

がん性疼痛の場合には、神経障害性疼痛＝オピオイドが効きにくい痛みというイメージが強いが、これは決してオピオイドが神経障害性疼痛に効かないことを意味しているわけではない (Lussier D, Martin LA)。非がん性の神経障害性疼痛についてのオピオイドの有用性についてはすでに示されている (Eisenberg E)。がん性疼痛においては、非がん性疼痛のように純粋な神経障害性疼痛は少ない (Caraceni A, Manfredi PL) ことから、WHO方式によるオピオイド投与が鎮痛補助薬に先行することが多く、がん性の神経障害性疼痛を特に対象としたオピオイドの有用性についての評価は難しい。一般的には、オピオイドはがん性の神経障害性疼痛に対してある程度の鎮痛効果を認めつつも、タイトレーションに伴って相対的に副作用とのバランスが問題となることから、ここに鎮痛補助薬の併用の意義があるものと考えられている (Lussier D, Hanks GW)。

CQ6：鎮痛補助薬は組み合わせて使用することは、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：C 介入の有効性：鎮痛補助薬を組み合わせて使用することによる有用性についてのエビデンスは不十分である。

様々な鎮痛補助薬の併用使用は実際には広く行われているものの、この有用性を支持できる臨床試験はこれまでのところ存在しない。一般的な併用方法としては、まず一剤を少量から開始、効果と副作用のバランスを考慮しながら増量・調節し、それでも鎮痛効果が不十分な場合には他剤併用を考慮する (Lussier D, Lussier D, Dworkin RH)。また、再評価の段階で有用性がないと判断される場合には、その薬剤は原則として中止する。併用する薬剤の選択については、使用中の薬剤とは薬効分類上異なるクラスの薬剤 (例えば、抗けいれん薬を使用している場合には、次は抗うつ薬から選択、など) を適宜選択・併用していくことが推奨されてきた (WHO, AHCPR, 9, Wall PD, Twycross R, 日本緩和医療学会)。しかし近年では、エビデンスレベルの高い順に選択していく方法や、受容体レベルでの作用機序は異なるという観点から同じクラスの薬剤群の中で併用する (例えば、抗けいれん薬をすでに使用していても、別

の抗けいれん薬をさらに併用、など) ことも提唱されるようになっている。いずれにせよ、その有用性に関する評価は今後の課題である (Davis MP、Finnerup NB、Beydoun A)。

<推奨のレベル>

- A : 強く支持する根拠がある
- B : 中等度の強さの根拠がある
- C : 弱い根拠しかない
- D : 全く、またはほとんど根拠がない

<文献>

<CQ1 : 抗けいれん薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か? >
非がん性疼痛

Wiffen P, Collins S, McQuay H, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;2(05-25-2005) (抗けいれん薬1) (1a)

McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al: Anticonvulsant drugs for management of pain: A systematic review. BMJ 1995;311:1047-52 (旧疼痛ガイドラインA) (1a)

カルバマゼピン

Wiffen P, McQuay H, Moore RA, et al: Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;2(05-22-2006) (抗けいれん薬3) (1a)

Bhatia MT: Anticonvulsant alone in the relief of cancer pain. J Indian Med Assoc 1992;90:301-2 (4e)

フェニトイン

Chang VT: Intravenous phenytoin in the management of crescendo pelvic cancer-related pain. Pain 1997;13:238-40 (旧疼痛ガイドラインD) (4e)

Yajnik S, Singh GP, Singh G, et al: Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:209-13 (1b)

クロナゼパム

Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A, et al: Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1073-4 (抗けいれん薬 4) (4d)

Bartusch SL, Sanders JB, D'Alessio JG, et al: Clonazepam for the treatment for lancinating phantom limb pain. *Clin J Pain* 1996;12:59-62 (抗けいれん薬 5) (4e)

バルプロ酸

Hardy JR, Rees EA, Gwilliam B, et al: A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;3:204-9 (4a)

ギャバペンチン

Wiffen P, McQuay H, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2(08-23-2006) (抗けいれん薬 2) (1a)

Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34 (1b)

Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-17 (抗けいれん薬 8) (1b)

Ross JR, Goller K, Hardy J, et al: Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: A prospective, open-label study. *J Palliat Med* 2005;8:1118-26 (抗けいれん薬 6) (4a)

Caraceni A, et al Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17: (抗けいれん薬 7) (4a)

Oneschuk D, al-Shahri MZ: The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *J Palliat Care* 2003;19:185-7 (4f)

Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al: Efficacy of gabapentin in the management of

chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer* 2007;110:2110-8 (1a)

Chandler A, Williams JE: Gabapentin, an adjuvant treatment for neuropathic pain in a cancer hospital. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:82-6 (4d)

Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I: Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:183-9 (1b)

Bosnjak S, Jelic S, Susnjar S, et al: Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. *J Chemother* 2002;14:214-9 (4a)

<CQ2 : 抗うつ薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？>
非がん性疼痛

Saarto T, Wiffen PJ: Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2(05-25-2005) (抗うつ薬1) (1a)

McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27 (1a)

Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400 (1a)

三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、アモキサピンなど)

Ventafriidda V, Bonezzi C, Caraceni A, et al: Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *Italian J Neurological Science* 1987;8:579-87 (抗うつ薬3) (1b)

Walsh TD: Controlled study of imipramine and morphine in chronic pain due to advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:237 (1b)

Panerai AE, Bianchi M, Sacerdote P, et al: Antidepressants in cancer pain. *J Palliat Care* 1991;7:42-4 (5)

Magni G, Arsie D, De-Leo D, et al: Antidepressants in the treatment of cancer pain. *A*

survey in Italy. Pain 1987;29:347-53 (4f)

Peter C, Watson N: Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. J Pain Symptom Manage 1994;9:392-405 (旧疼痛ガイドライン E-3) (5)

Eija K, Tiina T, Pertti NJ: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1995;64:293-302 (旧疼痛ガイドライン C) (1b)

Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, et al: Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. Acta Oncologica 2001;40:745-50 (1b)

Mercadante S: Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: A randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. Tumori 2002;88:239-42 (抗うつ薬 2) (1b)

Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia. Neurology 1998;51:1166-71 (抗うつ薬 4) (1b)

< CQ 3 : 抗不整脈薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か? >

Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al: Systematic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;2(12-14-2005) (抗不整脈薬 1) (1a)

リドカイン

Kalso E, Tramer MR, McQuay HJ, et al: Systemic local anaesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic reviews. Eur J Pain 1998;2:3-14 (抗不整脈薬 6) (1a)

Brose WG, Cousins MJ: Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. Pain 1991;45:145-8 (抗不整脈薬 2) (4e)

Thomas J, Kronenberg R, Cox MC, et al: Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatients hospice chart review. J Palliat Med 2004;7:660-7 (抗不整脈薬 4) (4e)

Nagaro T, Inoue H, Fujitani T, et al: The efficacy of intravenous lidocaine on various

types of neuropathic pain. Masui 1995;44:862-7 (4a)

Devulder JE, Ghys L, Dhondt W, et al: Neuropathic pain in a cancer patient responding to subcutaneously administered lignocaine. Clin J Pain 1993;9:220-3 (4e)

Galer BS, Harle J, Rowbotham MC: Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine. J Pain Symptom Manage 1996;12:161-7 (旧疼痛ガイドライン D) (4a)

Massey GV, Pedigo S, Dunn NL, et al: Continuous lidocaine infusion for the relief of refractory malignant pain in a terminally ill pediatric cancer patient. J Palliat Hemat/Oncol 2002;24:566-8 (4e)

Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al: A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:138-40 (旧疼痛ガイドライン A) (1b)

Elleman K, Sjogren P, Banning A, et al: Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. Clin J Pain 1989;5:291-5 (抗不整脈薬 5) (1b)

その他の抗不整脈薬 (メキシレチン、フレカイニド)

Chong SF, Bretscher ME, Mailliard JA, et al: Pilot study evaluating local anesthetics administered systematically for treatment of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1997;13:112-7 (抗不整脈薬 3) (4a)

Sinnot C, Edmonds P, Cropley I, et al: Flecainide in cancer nerve pain. Lancet 1991;337:1347 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

<CQ4 : ケタミン (NMDA 受容体拮抗薬) は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か?>

Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA: Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. J Pain Symptom Manage 2000;20:358-73 (5)

Lloyd-Williams M: Ketamine for cancer pain. J Pain Symptom Manage 2000;19:79-80 (ケタミン 6) (4e)

Tarumi Y, Watanabe S, Bruera E, et al: High-dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2000;19:405-7 (ケタミン 5) (4e)

Bell RF: Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. Pain 1999;83:101-3 (ケタミン 12) (4e)

Jackson K, Ashby M, Martin P, et al: 'Burst' ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. J Pain Symptom Manage 2001;22:834-42 (ケタミン 4) (4a)

Oshima E, Tei K, Kayazawa H, et al: Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. Can J Anaesth 1990;37:385-6 (ケタミン 7) (4a)

Ogawa S, Kanamaru T, Noda K, et al: Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. Pain Clin 1994;7:125-9 (ケタミン 13) (4a)

Fine PG: Low dose ketamine in the management of opioid non-responsive terminal cancer pain. J Pain Symptom Manage 1999;17:296-300 (ケタミン 8) (4e)

Clark JL, Kalan GE: Effective treatment of severe cancer pain of the head using low dose ketamine in an opioid tolerant patient. J Pain Symptom Manage 1995;10:310-4 (ケタミン 9) (4e)

Mercadante S, Lodi F, Sapia M, et al: Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1995;10:564-8 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

Mercadante S: Ketamine in cancer pain. Palliat Med 1996;10:225-30 (旧疼痛ガイドライン E-3) (5)

Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, et al: The effect of ketamine on phantom pain: A central neuropathic disorder maintained by peripheral input. Pain 1996;67:69-77 (旧疼痛ガイドライン C) (1a)

Stannard CF, Porter GE: Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993;54:227-30 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body, JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005;13:188-93 (ケタミン 3) (4a)

Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *J Palliat Med* 2005;8:49-57 (ケタミン 2) (4d)

Okon T: Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007;10:493-500 (4e)

Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E: Chronic administration of ketamine for analgesia. *J Pain & Palliat Care Pharmacotherapy* 2007;21:7-14 (5)

Chung WJ, Pharo GH: Successful use of ketamine infusion in the treatment of intractable cancer pain in an outpatients. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:2-5 (4e)

Sen S, Aydin ON, Aydin K: Beneficial effect of low-dose ketamine addition to epidural administration of morphine-bupivacaine mixture for cancer pain in two cases. *Pain Med* 2006;7:166-9 (4e)

Akin-Takmaz S, Inan N, Gunal S, et al: Ketamine combined with morphine for the management of cancer pain in a patient with meperidine tolerance and addiction. *Agri Dergisi* 2005;17:44-7 (4e)

Kotliska-Lemieszek A, Luczak J: Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:100-2 (4e)

Slatkin NE, Rhiner M: Ketamine in the treatment of refractory cancer pain: case report, rationale, and methodology. *J Support Oncol* 2003;1:287-93 (4e)

Mercadante S, Villari P, Ferrera P: Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:302-5 (4e)

McQueen AL: Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Annals Pharm* 2002;36:1614-9 (4e)

Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al: Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-51 (ケタミン 11) (1b)

Bell R, Eccleston C, Kalso E: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007:2(01-20-2003) (ケタミン 1) (1a)

Bell RF, Eccleston C, Kalso E, et al: Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:867-75 (ケタミン 10) (1a)

<CQ5 : オピオイドは、臨床において神経障害性疼痛 に効かないのか>

Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91 (5)

Martin LA, Hagen NA: Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:99-117 (5)

Eisenberg E, McNicol E, Carr DB: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006:3:CD006146 (1a)

Caraceni A, Portenoy RK: An international survey of cancer pain characteristic and syndromes. *IASP Task Force on Cancer Pain. Pain* 1999;82:263-74 (4f)

Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, et al: Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-8 (4f)

Hanks GW, Forbes K: Opioid responsiveness. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41:154-8 (5)

<CQ6 : 鎮痛補助薬は、組み合わせて使用するのか>

Lussier D, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in pain management. *Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd Edition Oxford University Press* 2003:349-78 (旧疼痛ガイドライ

ン E-1) (E)

Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91 (5)

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al: Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34 (5)

World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO, 1986 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Agency for Health Care Policy and Research, U.S. department of health and human services public health service: *Management of cancer pain. Clinical guideline N.9, AHCPR Publication N 94-0592*. Rockville, MD, 1994 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Wall PD, Melzack R: *Textbook of Pain. Fourth Edition*. 1999 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Twycross R, Wilcock A: *Symptom management in advanced cancer. Third Edition* 2001 Radcliffe Medical Press. 2002:p55 (旧疼痛ガイドライン E-1) (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* 日本緩和医療学会 真興交易株式会社医書出版部 2000:80-91 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al.: Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704 (5)

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305 (1a)

Beydoun A, Backonja MM: Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S18-30 (5)