

資料 1

小児がん疼痛治療 ガイドライン

執筆者一覧

【執筆責任者】

多田羅 竜平 (大阪市立北市民病院 小児科兼緩和医療科)

【分担執筆者】

加藤 陽子 (東京慈恵会医科大学第三病院 小児科)

辻 尚子 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 心療・緩和
医療学分野博士課程)

牧本 敦 (国立がんセンター中央病院 小児科)

尾阪 咲弥花 (越川病院 内科)

目次

1. ガイドライン作成のコンセプト・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
2. クリニカルクエスションの作成・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
3. 文献検索および文献の選択・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
4. 推奨案の作成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 41
5. クリニカルクエスションおよび参考文献・・・・・・・・・・・・ 43

1. ガイドライン作成のコンセプト

小児がんは、その発生や進展様式のほか、抗がん剤や放射線に対する感受性が成人の癌とは大きく異なるうえ、小児は身体的・精神的に発育途上にあるため、疼痛の評価法や鎮痛薬の使用法、副作用の管理において、小児特有の配慮が必要である。

こうした理由から、臨床現場で実際に患児の診療にあたる医療従事者にとって、小児がんの子どもの痛みを効果的に緩和することは、決して容易ではない。

そこで、小児がん専門医だけでなく、がん治療を専門としない小児科医、看護師などの医療従事者にも有用で信頼性の高い内容をめざして、小児がん疼痛治療ガイドラインの作成を行った。

2. クリニカルクエスチョンの作成

作成のコンセプトに基づき、以下のクリニカルクエスチョンを作成した。

- CQ1. 小児がんの疼痛にはどのようなものがありますか。
- CQ2. 小児がんの疼痛評価手法としてはどのようなものがありますか。
- CQ3. 小児がんの疼痛評価において、セルフレポートにはどのような方法がありますか。
- CQ4. 小児への鎮痛薬の使用は控えるべきですか。
- CQ5. 小児ではどのように非オピオイド鎮痛薬を用いればよいですか。
- CQ6. 小児ではどのように弱オピオイド鎮痛薬を用いればよいですか。
- CQ7. どのように強オピオイド鎮痛薬を用いればよいですか。
- CQ8. 小児ではオピオイド薬の副作用にどう対応すればよいですか。
- CQ9. オピオイドの効きにくい疼痛にはどのように対応すればよいですか。
- CQ10. 処置に伴う苦痛に対してどのように対応すればよいですか。

3. 文献検索および文献の選択

現在、日本には、小児の疼痛治療に関するガイドラインは存在せず、また日本におけるこの分野のエビデンスは非常に少ない。

そこで、すでに十分に高いエビデンスレベルによって確立された欧米のガイドラインを基本骨格とし、これを日本の実情や薬物代謝の民族差といった点を考慮して修正し、最終的に日本で利用可能な最もエビデンスレベルの高いガイドラインを作成した。

リソースとして用いた欧米のガイドラインと教科書は以下のとおりである。

1. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. World Health Organization, Geneva, 1998.
2. Goldman A et al. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Oxford University Press, New York, 2006.
3. Altman AJ et al. Supportive Care of Children with Cancer. Current Therapy and Guidelines from the Children's Oncology Group. 3rd ed. The Johns Hopkins University Press, USA, 2004.
4. Pizzo PA et al. Principle and Practice of Pediatric Hematology Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Cancer Pain. National Comprehensive Cancer Network, USA, 2007.
6. Pediatric Oncology Palliative Care Guidelines. BC Children's Hospital, Canada, 2004.
7. Pediatric Palliative Care Guidelines. The South West London and The Surrey, West Sussex and Hampshire (SWSH), The Sussex cancer Networks and the Northern Ireland Palliative Medicine Group. 2nd ed. UK, 2006.
8. Symptom Control in Palliative Care. Rainbows Children's Hospice, UK, 2005.
9. Guideline Statement: Management of procedure-related pain in children and adolescents. Australasian College of Physicians. Paediatrics and Child Health Division 2005.

また、American Pain Society の clinical practice guideline から文献の引用を行った。

さらに、上記のガイドラインや教科書に掲載されていない最新の文献、あるいは過去の重要な文献を包括的に網羅するため、Entrez Pubmed を用いて文献検索を行った。英文以外の文献と動物実験の文献は除外した。1次選択は抄録ベースの採否判定で、委員4名が個別に行い、採択として一致したものを1次採択文献とした。これを用いて個々の文献の批判的吟味を行い、2次選択を行った。

PubMed 檢索式 (Publication Date from 1965/01/01 to 2007/8/31)

#1	Cancer	1852982
#2	Pain	344668
#3	Acetaminophen	12085
#4	NSAID	137082
#5	Morphine	43929
#6	Oxycodone	878
#7	Phentanyl	11054
#8	Antidepressant	98304
#9	Anticonvulsant	122256
#10	NMDA	26080
#11	Limit #1 and #3 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	185
#12	Limit #1 and #4 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	236
#13	Limit #1 and #5 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	335
#14	Limit #1 and #6 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	7
#15	Limit #1 and #7 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	138
#16	Limit #1 and #8 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	41
#17	Limit #1 and #9 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	97
#18	Limit #1 and #10 to (Humans, English, All Child 0-18 years)	4

4. 推奨案の作成

臨床的試験に対する「推奨」と「グレード」は、まず、使用する文献のエビデンスレベルを下記の「使用する文献のエビデンスレベル」に従って分類し、それをもとに下記の「エビデンス・レベルと推奨グレードの対応について」の基準に従って全委員の合意によって決定した。各々の臨床的試験には「解説」を加えて、推奨の根拠等について詳細を記している。

<使用する文献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: 全てか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、十分な臨床的合意がある。
- B: 有効性（無効性、有害性）を示すある程度の根拠があり、十分な臨床的合意がある。
- 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。

<エビデンス・レベルと推奨グレードの対応について>

エビデンス・レベルと推奨の強さとは、基本的に対応するものとし、複数のランダム化比較試験による質の高いエビデンスがある場合は、「十分な根拠」があるとして推奨の強さ A、1つのランダム化比較試験、複数の非ランダム化比較試験、分析疫学的研究、あるいは記述研究にて概ね一貫した結論が得られている場合は、「ある程度の根拠」があるとして

推奨の強さ B、委員会の設定した基準を満たすエビデンスは見い出せないが専門家の意見として推奨する場合には推奨の強さ C、有効性を示す根拠はなく、臨床的合意も不十分で、積極的に推奨されない場合には推奨の強さ D とした。

5. クリニカルクエッション

CQ1. 小児がんの疼痛にはどのようなものがありますか。

推奨：小児がんの疼痛には、腫瘍による疼痛、治療による疼痛、処置による疼痛、他の原因による疼痛がある。(グレードC)

解説：過去には「子どもは成人ほどに痛みを感じたり、記憶したりすることはない」といわれてきたが、近年多くの研究によりそれは事実でなく、少なくとも成人と同じく痛みを感じていることが明らかにされている¹⁾。

一方で、小児ではがんの種類や認知発達レベルが成人とは異なるため、疼痛の特徴や程度、そしてその与える影響は必ずしも成人と同様にとらえるわけにはいかない。

小児がん患児において疼痛は闘病生活における最も大きな問題の一つとなっている。Miserらは、小児がん患児の全てが疼痛を経験しており、その70%以上がとても激しい疼痛をどこかの時点で経験していたと報告している²⁾。

小児がんに関連する疼痛は一般に以下の4種類に分類される³⁾。

- 腫瘍による疼痛
- 治療による疼痛
- 処置による疼痛
- 他の原因による疼痛（骨折などの外傷、帯状疱疹など）

腫瘍によるものだけでなく治療や処置に伴う疼痛が大きな問題となることが小児がん疼痛の特徴の一つである。がん治療を経験した小児へのインタビュー調査では、「治療による疼痛」が最もつらいと答えた小児がん患児は49%に上り、「処置による疼痛」は38%、「腫瘍による疼痛」は13%であった³⁾。

腫瘍による疼痛

腫瘍による疼痛とは腫瘍の臓器や組織への広がりによって生じる疼痛である。

小児がん患児の49%が診断時に腫瘍による疼痛を有するものの、小児がんは治療に比較的よく反応して速やかに疼痛は軽快するため、成人ほどには「腫瘍による疼痛」が長期的な問題になることは多くない。したがって小児がんでは治療開始後は、むしろ治療や処置による医原性の疼痛のほうがより大きな苦痛を与えることが少なくない⁴⁾。ただし「進行がん」になると最後の1か月間に腫瘍による疼痛が問題となる小児は8・9割に上る^{5・8)}。

治療による疼痛

治療による疼痛としては、化学療法に伴う口内炎、抗がん剤に伴う神経障害性疼痛、術後

疼痛、放射線治療による皮膚炎、幻肢痛（四肢切断後の約半数に認める）、ステロイドによる消化性潰瘍、骨髄移植後のGVHDに伴う腸粘膜障害、晩期障害などがあげられる。別の調査では、化学療法を受けた小児の43%が中・高度の疼痛を経験したと回答していた⁹⁾。

処置による疼痛

小児がん診療における処置による疼痛としては、骨髄穿刺、腰椎穿刺、中心静脈カテーテル留置・抜去、採血、静脈留置針の穿刺などが挙げられる。

小児では処置に伴う苦痛が成人と比べて大きな問題となりうる。それは疼痛緩和が十分に行われていないことに加えて、処置の必要性を合理的に理解することが小児には難しいため処置が不快で恐ろしいイベントとしてのみ認識されやすいことによる。特に小児がんの治療においては、骨髄穿刺や腰椎穿刺など苦痛の激しい処置を頻回に行う必要があるため、苦痛緩和が不十分だと子どもにとって療養上の大きなストレスとなりうる。さらに、処置による苦痛は小児の心理発達に長期的にも影響することが複数報告されており、処置時の苦痛緩和の徹底は小児がん診療における重要な課題である。(CQ11 参照)

1. Maren S: Neurobiology of pavlovian fear conditioning. *Annu rev Neurosci* 2001; 24:897-931.
2. Miser A et al. The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Pain* 1987; 29:73-83
3. Ljungman et al. Pain in paediatric oncology: interviews with children, adolescents and their parents. *Acta Paediatr* 88: 623-30. 1999.
4. Ljungman et al. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Apr-May;17(3):211-21
5. Wolfe J et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):326-33.
6. Hongo T, Watanabe C, Okada S, et al. Analysis of the circumstances at the end of life in children with cancer: symptoms, suffering and acceptance. *Pediatr Int*. 2003;45:60-64
7. Goldman A. Palliative care for children with cancer - home, hospital or hospice. *Arch Dis Child*. 1990;65:641-643
8. Goldman A. Symptoms in Children/Young People With Progressive Malignant Disease: United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum Survey. *Pediatrics* 2006;117:e1179-e1186
9. McGrath et al. Pain in pediatric oncology: a survey of an outpatient clinic. *J Psychosoc Oncol* 1990; 8: 109-124

CQ2. 小児がんの疼痛評価手法としてはどのようなものがありますか。

推奨：小児で一般に用いられる疼痛評価手法は、セルフレポート（自己申告）、行動観察、生理学的変化に分けられる。一般にセルフレポートが最も信頼性の高い手法であるが、小児特有の限界も理解しておく必要がある。（グレードA）

解説：適切な疼痛コントロールは正確な疼痛評価ができてはじめて可能なものとなることは小児においても変わらない。一方で、その評価においては成人とは異なる小児の特性への配慮が必要となる。小児向けの様々な疼痛評価手法が開発されているが、児の認知能力、言語表現能力、疼痛評価の目的などによって適切に選択されるべきである。また急性疼痛と慢性疼痛では、疼痛についての表現の仕方が異なるため評価手法に注意が必要である。うまく疼痛を表現できない子どもの疼痛について、親は医療者より適切に把握しようといわれており、日常的に子どもと接する家族による評価を十分参考にして情報を共有する必要がある。そして得られた評価内容は必ず診療録に記録して、疼痛緩和の実践に十分にいかされるよう心掛けなければならない。

一般に用いられる疼痛評価の手法は3つのグループに分けられる。

- セルフレポート（自己申告）
- 行動の観察
- 生理学的変化

セルフレポート

疼痛評価の手法としてはセルフレポートが Gold Standard といわれており、小児においても可能な限りセルフレポートを用いることが望ましい。ただ、小児に用いる場合にはいくつかの限界があることを理解しておく必要がある。

- セルフレポートはそれを適切に行えるだけの認知発達レベルが求められる。言葉がしゃべれなければそもそも不可能であり、年少児では意味をうまく理解できなかったり、うまく答えられなかったりすることがある。セルフレポートがうまく答えられるようになるのは概ね3・4歳以上であるといわれる¹⁾。
- セルフレポートは状況によって答えにバイアスがかかりやすい。例えば「痛い」と答えると何か注射されるのではないかと恐れて我慢する、などのように質問する人（医師か母親か）や答える理由（意味づけ）によって答えが変わりうる²⁾。

このようなセルフレポートの限界を理解したうえで、各小児の特性に合った手法を選択すること、そして場合によってはうまく表現できるようになるまでトライ・アンド・エラーを繰り返すことが必要となる。

行動の観察に基づく疼痛評価

行動観察に基づく疼痛評価（行動観察疼痛スケール：behavioural pain scale）とは、疼痛を有することの指標となる行動を観察する、つまり疼痛に対する身体的反応を観察、記録することによって疼痛を評価する手法である。セルフレポートがうまくできない場合の補助的な役割を果たしうる。一般に学童期以前の子どもでは、セルフレポートに加えて行動観察を併用することが望ましいとされている。ただし他人による客観的な疼痛評価は一般に過小評価になる傾向があることを認識しておく必要がある。さらに、親は医療者より適切に子どもの疼痛の程度を評価できると考えられており³⁾、日ごろ子どもと接している家族による評価を十分参考にして情報を共有する必要がある。

小児において疼痛の存在を思わせる行動（例：「顔の表情の変化」、「泣く」、「暴れる」など）はいずれも疼痛以外のストレス（不安、恐怖、空腹など）によるものと区別することは容易ではなく、また個人差も大きい。行動観察のみで疼痛の程度を正確に評価することは難しい。また長期にわたる疼痛では、疼痛に対する反応はさらに子どもによって異なったものとなり、疼痛を紛らわす、あるいは我慢するためにとる行動（例：叫ぶ、ゲームに没頭する、無口になるなど）も様々である。したがって行動観察疼痛スケールが最も信頼できるのは、穿刺などによる短時間で鋭い疼痛であるとされ³⁾、小児がんにおいても処置時の疼痛（心理的苦痛も含む）の評価スケールが開発されている^{4,6)}。

一方、がん疼痛などの慢性疼痛については行動観察による疼痛評価が困難であるといわれている。一般に、慢性疼痛では急性疼痛と比べ、より微細なサイン（運動障害、周囲への関心の欠如、集中力低下、睡眠困難）しか示さないことが多い（WHO）。Gauvain-Piquardらは、2-6歳の小児がん疼痛を対象とした15項目の行動観察疼痛レーティング・スケール（EFGR）を開発し、その有効性を報告している⁷⁾。このスケールの特徴は、活動低下（ひきこもりなど）や不安行動（イライラなど）を評価項目に挙げている点である。小児においても疼痛と抑うつ、不安など心理的問題が深く関係し合うことがある。

生理学的変化

疼痛に伴って変化する生理学的な指標としては心拍、血圧、発汗、呼吸数、酸素飽和度など測定が比較的容易なものに加えて、アドレナリン、糖、副腎皮質ホルモンの濃度測定など様々なものがある。いずれも疼痛に対してのみ特異的に変化を示すものではなく、他のストレスによっても変化し、個人差も大きい。痛みの強さの程度を正確に評価することは難しい。

言語表現ができない小児の疼痛評価として、新生児領域においては行動観察と生理学的変化の観察の両方を併せたツールがよく用いられている（CRIESなど）。

1. Ljungman et al. Pain in pediatric oncology: interview with children, adolescents, and their parents. *Acta Paediatr* 1999; 88:623-30
2. Ross et al. Assessment of pediatric pain: an overview. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 1998 ; 11: 73-91
3. Fradet et al. A prospective survey of reactions to blood tests by children and adolescents. *Pain* 1990; 31: 53-60.
4. Katz E et al. Behavioural distress in children with cancer undergoing medical procedures: developmental considerations. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48:356-65
5. LeBaron et al. Assessment of acute pain and anxiety in children and adolescents by self-reports, observer reports and a behaviour check-list. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 729-38
6. Jay et al. Behavioral observation scales for measuring children's distress: the effects of increased methodological rigor. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 1106-7
7. Gauvain-Piquard et al. Pain in children aged 2-6 years: a new observational rating scale elaborated in a paediatric oncology unit-preliminary report. *Pain* 1987; 31: (2)177-88

CQ3. 小児がんの疼痛評価において、セルフレポートにはどのような方法がありますか。

推奨：セルフレポートには、直接的な質問、修辞表現の選択、レーティング・スケールがある。疼痛を定性的に評価するには直接的な質問や修辞表現の選択などを用い、疼痛の程度を定量化するにはレーティング・スケールを用いる。(グレードA)

<セルフレポートの3つの手法>

- 直接的な質問

「どこがどのように痛いか」を直接の言葉で答えてもらう。この手法は小児でもわかりやすいものであるが、「状況のバイアス」がかかりやすい欠点がある。

- 疼痛についての修辞表現の選択

疼痛を修辞、形容する表現をリストから選ぶことで、レーティング・スケールのような単に疼痛の程度だけでなく、それを患者がどのように感じているかを定性的に把握することができる。一方で、当然のことながら修辞的な言語表現に長けていなければうまく答えることができないという限界がある。代表的なものとして McGill Pain Questionnaire があり、疼痛の性質や程度を表す78個の形容詞を用いて評価する。

● レーティング・スケール (疼痛の程度を測定する手法)

レーティング・スケールは疼痛を定量化するためのものであり、定性的な評価はできない。使用するツールは子ども自身が選べるように援助し、その使用するツールに馴染み、使い方を十分に習得することが望ましい。一般に用いられているレーティング・スケールは3つのグループに分けられる。

- ▶ Visual analogue scales (VAS)
- ▶ Numerical rating scales (NRS)
- ▶ Category rating scales (CRS)

Visual analogue scales (VAS)

もっともよく用いられる方法は100mmの直線を用いて、子どもに自分の感じている痛みの強さを最もよくあらわしていると思う線上の位置に印をつけてもらい、端からの長さを測定するものである。

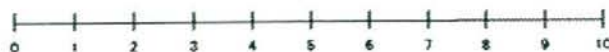
この方法は疼痛の程度をアナログに転換することの意味と「割合」の概念を理解できなければうまく利用できず(一般に7-8歳以上といわれる)、小児では水平線より垂直線の方が大小の比較が理解しやすいといわれている¹⁾。疼痛緩和を目的として使用する場合は「疼痛の程度の絶対値」を答えさせるより、「疼痛がどの程度緩和されているか」で答えさせる方がわかりやすい²⁾。



Numerical rating scales (NRS)

これは数字の大きさと痛みの程度を表現する方法である。道具を用いる必要がなく方法が簡便で記録も容易なため、数字を理解する小児には使いやすい方法である。ただスケールの間隔と子どもの感じる痛みの間隔は必ずしも一致しない。

VASやFace ScalesなどのCRSと併せて用いられることも多い。数字の代わりにポーカーチップを使う方法もよく知られる。



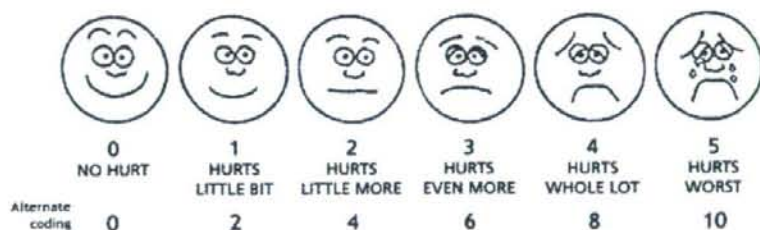
Category rating scales (CRS)

CRSとは疼痛の程度を段階的な表現を用いて表わすものである(例:下図)。小児ではVASやNRSに比べて、CRSの方がコンセプトを理解しやすく、年少児でも比較的に疼痛の程度を表現しやすいといわれている³⁾。ただスケールの間隔と子どもの感じる痛みの間隔は必ずしも一致しない。



Face scales (段階的な顔の表情を用いたもの)は、小児の疼痛評価で最も頻用されている CRS の一つである。Face scales は、痛みの強さを説明する言葉を使いながら、それぞれの顔を指し示す。そして、自分の今の痛みを最もよく説明する顔を選ぶか、近い数字を答えるものである。数字の概念を十分理解できていない子どもでも理解しやすく、正確性が高いといわれている⁴⁾。

表情の表現方法や表情の数については、さまざまなバリエーションが開発されているが、それらのうちどれがより正確に評価できるかは明らかでない。右端の表情についての説明には、「今までに経験した中で最大の痛み」「想像しうる最悪の痛み」など統一されていない。



CRS の一つに Colour scales と呼ばれる手法がある。これは痛みの程度を色分けして、「全身マップ」の該当する部位にクレヨンなどで色を塗る方法で、疼痛の程度と部位が同時に把握できる効果的なツールである⁵⁾。ただルーチンの疼痛評価としては簡便さに欠ける。

1. Gaston-Johansson F et al. Measurement of pain: the psychometric properties of the Pain-0-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. *J Pain Symptom Manage.*1996 ; 12: 172-81
2. Lioosi C. Procedure-related Cancer Pain in Children. Radcliffe Medical Press 2002.

3. Wilkie et al. Measuring pain quality: validity and reliability of children's and adolescents' pain language. *Pain*. 1990; 41: 151-9
4. Wong et al. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*. 1988;14(1) 9-17
5. Eland et al. Pain in Children. *Nurs Clin North Am*. 1990; 25: 871-4

CQ4. 小児への鎮痛薬の使用は控えるべきですか。

推奨：小児の疼痛に対する鎮痛薬の効果と安全性はすでに確立している。小児の疼痛に対しては適切な鎮痛薬を用いて可能な限り緩和を図るべきである。(グレードA)

解説：「小児はオピオイドによる呼吸抑制や精神依存等の副作用が問題となりやすいので使用を控えるべき」とする科学的な根拠はなく、逆に少なくとも生後 3 ヶ月以上の小児においては成人同様にオピオイドを安全で効果的に使用できることは多くの実践とエビデンスによって明らかにされている。

小児進行がんの80%以上が鎮痛薬を要するといわれており^{1,2)}、さらに治療や処置に伴う「医原性」の疼痛においても積極的な疼痛緩和が勧められている。1998年に世界保健機関(WHO)から小児がん疼痛緩和ガイドライン(Cancer Pain Relief and Palliative Care in the Children)が出版され、小児がんの疼痛に対して積極的に鎮痛薬を用いて緩和を図ることが国際的に推奨されている。Goldmanらの前方視的調査によると、小児がん終末期の疼痛は9割以上が緩和できたと報告している²⁾。

WHOの4原則³⁾

"By the ladder"	「段階的に」
"By the clock"	「定期的に」
"By the appropriate route"	「適切な投与ルートから」
"By the child"	「子どもの痛みに応じて」

1. Goldman A. Palliative care for children with cancer - home, hospital or hospice. *Arch Dis Child*. 1990;65:641-643
2. Goldman A. Symptoms in Children/Young People With Progressive Malignant Disease: United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum Survey. *Pediatrics* 2006;117:e1179-e1186
3. World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children*. 1998. Geneva.

CQ5. 小児ではどのように非オピオイド鎮痛薬を用いればいいですか。

推奨：腫瘍による疼痛の緩和には、WHO ラダーに準じて非オピオイド鎮痛薬が第一段階として一般的に用いられている。非オピオイド鎮痛薬はアセトアミノフェンが第一選択薬となっている。NSAIDs は鎮痛補助薬として位置づけられている。

しかし、小児がんにおける疼痛管理においては、腫瘍による疼痛だけでなく、治療や処置に伴う疼痛の緩和が主体となる。従って、全ての疼痛において非オピオイド鎮痛薬が第一段階として用いられるわけではなく、疼痛の種類（侵襲の強い処置等）や患児の病態（経口摂取困難等）によってはオピオイド鎮痛薬が第一選択となりうる。

小児がんにおける非オピオイド鎮痛薬とオピオイド鎮痛薬の併用は、現在のところ必ずしも推奨されているわけではない。その理由として、小児では併用の優位性が不明であること、非オピオイド鎮痛薬と抗がん剤等との相互作用の懸念、非オピオイド鎮痛薬の長期投与に関する安全性が未確立であることなどが挙げられる。

（グレードB）

アセトアミノフェン

アスピリンとライ症候群の関係性が報告されて以後、アセトアミノフェンは小児において最も頻用されている非オピオイド鎮痛薬となっている^{1,2)}。

WHO ガイドラインが推奨するアセトアミノフェン投与量は 10-15 mg/kg : 4-6 時間毎であるが、有効血中濃度 (10-20 μg/L) を保つためには 10mg/kg : 4 時間毎 (60mg/kg/日) 以上の量を投与する必要があり、一般的には鎮痛効果を見ながら 15mg/kg : 4 時間毎、あるいは 20mg/kg : 6 時間毎まで増量 (最大 90mg/kg/日) が可能であるとされている³⁾。

わが国の一般小児科診療で用いられる標準投与方法 (10mg/kg : 6 時間以上あけて、最大 15mg/kg : 1 日 2 回を限度) は欧米で推奨されている投与量と比べてかなり少なく、投与間隔が有効時間 (4-6 時間) に比べて長くなりやすいため、十分な疼痛緩和が図れていないことが予想される。アセトアミノフェン投与方法に関する理解不足の結果、安易にオピオイドへのステップアップが行われることも懸念されている⁴⁾。

アセトアミノフェンの副作用として肝障害がよく知られているが、実際には 1 回投与量 125mg/kg 以下あるいは 150mg/kg/日 以下での肝障害はまれであるといわれており、Samuel らによると 2 歳未満の小児に対して 1 回投与量 12mg/kg 投与した結果、重篤な副作用は認めなかった⁵⁾。このように基本的には肝障害を懸念してアセトアミノフェンの投与量を推奨量より少なく手控える必要はないといわれているが、ただし小児においてアセトアミノフェンを長期間使用することの安全性は明らかではない。

一般に小児がんに伴う疼痛の多くは、非オピオイド薬のみでの疼痛緩和は困難となり、オピオイドを要することになる²⁾ ことを念頭に置き、十分量の非オピオイド鎮痛薬でも疼痛緩和が不十分な場合は、速やかにオピオイド鎮痛薬へのステップアップを考慮すべきである。

NSAIDs

NSAIDsの鎮痛効果は、アセトアミノフェンと変わらないとする報告とNSAIDsの方が優れているとする報告がある⁶⁾。ただいずれにせよ、小児においてNSAIDsはWHOの第一段階鎮痛薬とはなっていない。それは、NSAIDsが実際に血小板機能に対してどの程度影響するかは不明であるものの、小児がん患児は血小板数や血小板機能が低下していることが多く、NSAIDsの使用には注意が必要とされているからである（WHO）。

小児ではNSAIDsは第一段階の鎮痛薬としてではなく、骨転移などによる骨痛に対する鎮痛補助薬的な役割を果たしている。小児に用いるNSAIDsの第一選択薬は一般にイブプロフェン（推奨投与量 5・10mg/kg/回：6・8時間ごと）となっている（WHO）。これはイブプロフェンが特に小児での安全性や有効性に優れているということではなく、国際的に最も広く普及しており入手しやすく使用経験が多いことによる。イブプロフェンの短期的な使用における消化器や腎への副作用は小児では極めてまれであるといわれている⁷⁾が、重度の気管支喘息を持つ児の約3分の1に呼吸障害を引き起こしたと報告されており⁸⁾、気管支喘息の既往がある児では注意が必要である。

ジクロフェナク（0.5・1mg/kg/回）は特に坐薬として頻用されているが、消化管への副作用のリスクがより高いことが指摘されている⁴⁾。

シクロオキシゲナーゼ2（COX2）選択的阻害薬の小児における鎮痛効果や安全性については十分なエビデンスがないが、一般的な副作用（COX1による）の軽減が期待される一方、抗炎症作用以外の作用による鎮痛効果が期待できないことに加え、成人では冠動脈疾患等のリスクが指摘されている。

1. Collins JJ. Cancer Pain management in Children. *European Journal of pain*, 5 (suppl. A): 37-41, 2001
2. Sebastiano M. Cancer Pain management in Children. *Palliative Medicine* 2004;18:654-662.
3. Goldman A et al. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford University Press, New York, 2006.
4. Harrop JE. Management of pain in childhood. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007 Aug;92(4):ep101-8.
5. Samuel M et al. The safety of Acetaminophen and Ibuprofen Among Children Younger Than Two Years Old. *Pediatrics*. 1999; 104(4).
6. Berde CB et al. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347(14):1094-1103
7. Lesko et al. The safety of acetoaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104: e39
8. Palmer et al. A teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 261-5

CQ6. 小児ではどのように弱オピオイド鎮痛薬を用いればいいですか。

推奨：非オピオイド鎮痛薬で疼痛緩和が困難な場合、弱オピオイド薬と呼ばれるコデイン、ペンタゾシンより強オピオイド薬を用いる方が効果と副作用の観点からは望ましい。
(グレードB)

解説：コデインが鎮痛薬として作用するのは主に酵素 CYP2D6 によってモルヒネに代謝されることによる。この酵素の働きは遺伝的個人差の大きいことが知られており、小児の術後疼痛に対するコデインとモルヒネの RCT によると、47%の小児は CYP2D6 の働きが弱く、モルヒネに比べコデインの方が追加投与を多く必要としたと報告している¹⁾。逆に酵素の働きが強い子どもに対しては副作用出現のリスクが高くなる。このようにコデインは、モルヒネと比較して、効果および副作用の出現が不安定である上に、徐放剤がなく服用回数が多くなる、天井効果（副作用）のため増量が困難などの欠点がある²⁾。したがって、WHO ガイドラインでは非オピオイド鎮痛薬（Step1）で疼痛緩和が不十分な場合はコデインなどへのステップアップ（Step2）を勧めているものの、近年は Step2 を省いて低用量の強オピオイド薬を開始する方がむしろ推奨されている³⁾。親や子ども本人、医療者が強オピオイド薬を使用することに対して不安を持つ場合にはコデイン（ジヒドロコデイン）から始めることは意味があるかもしれないが、決して低用量のモルヒネに比べて安全なわけではないことを銘記しておく必要がある。

ペンタゾシンは麻薬扱いではないこともあってわが国では注射用鎮痛薬として頻用されているが、オピオイドと比較して鎮痛効果が随分弱いだけでなく、オピオイド拮抗作用を有する、天井効果がある、そして精神症状などの副作用が問題となりやすいため鎮痛薬としての使用は限られるべきである。強オピオイド薬との併用は禁忌となっているため、たとえばモルヒネを持続投与されている子どもにペンタゾシンを頻用で使用するべきではない。

1. Williams et al. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. Br J Anaesth 2002; 89: 839-45
2. Meiser et al. The treatment of cancer pain in children. Ped Clin Noeth Am. 1989; 4:979-999
3. Goldman A et al. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Oxford University Press, New York, 2006.

CQ7. 小児ではどのように強オピオイド鎮痛薬を用いればいいですか。

推奨：強オピオイド鎮痛薬は原則としてモルヒネが第一選択である。

しかし他の強オピオイド薬よりモルヒネのほうが必ずしも鎮痛効果や安全性に優れているわけではない。(グレードA)

解説：

強オピオイド薬

使用経験の豊富さ、剤形の豊富さからモルヒネを第一選択として用いることが一般的に勧められている(必ずしも有効性や安全性が他のオピオイド薬に比較して優れているわけではない)。以下モルヒネでの開始を前提に記載する。

投与量：小児におけるモルヒネの初期投与量に関するエビデンスは乏しいが、Huntらは経口モルヒネ換算(OME)：1-2mg/kg/日の投与量で概ね問題なく開始することができ、体重換算で同量のモルヒネを投与した場合に年少児ほどモルヒネ血中濃度が低いことを報告している¹⁾。一方、3ヵ月齢未満の小児ではクリアランスが遅延し、未熟児の半減期は10-20時間であるといわれるため年長児より減量する必要がある²⁾。

WHOのガイドラインによると、6ヵ月齢以上の小児における初期投与量としてOME：0.15-0.3mg/kg：4時間毎で開始する(テキストによっては1-2mg/kg/日)。一般的にはオピオイドナイブであればOME:0.15mg/kgから始め、弱オピオイド薬で改善しない疼痛を有する場合は、OME:0.3mg/kgか弱オピオイド薬のOMEと同量かのいずれか多いほうの量で開始する³⁾。

タイトレーション(増量)に際しては、副作用が許容される限り投与量の制限はない。タイトレーション時に即効性剤と徐放剤いずれを用いるべきかについて明確なエビデンスはないが、より正確で安全なタイトレーションを行うためには即効性剤を使用する方が望ましい³⁾。即効性剤の半減期は小児の方が成人と比較して若干短い可能性があるが、投与間隔は成人同様4時間毎の投与で概ね問題ないとされている³⁾。夜中の服用分については睡眠を妨げないために眠前に2回分服用することが一般的である。増量の仕方について決められた方法はないが、一般的に広く用いられている方法は、定期投与量と突出痛出現時の頓用量(1日量の6分の1=定期薬の1回量)を決めて48時間にわたって定期投与と必要に応じてレスキュー量を内服し、要した1日平均頓用量を定期薬の1日量に上乘せしていく方法である。また簡便かつ安全性への配慮から増量分を定期投与量の30-50%ずつとする施設も少なくない。10代に比べ、若年小児(7-12歳)のほうが優位に突出痛が多いといわれている⁴⁾。投与量が安定すれば徐放剤に変更する。

徐放製剤は1日2回分割投与が一般には可能だが、小児はモルヒネの半減期が成人に比べ

て短い場合があること¹⁾、徐放製剤の吸収速度が不安定なことなどから分3投与の方が望ましいことがある。また小児では錠剤を服用できない場合が少なくないが、徐放錠は粉碎すると徐放ではなくなることを銘記しておく必要がある。

投与ルート：小児へ鎮痛剤を投与する際には、最も簡単で苦痛がなく、安全で効果の高い方法を選択することが求められる。したがって特殊な例外（例：静脈ルートがすでに留置されている場合）を除いて、内服することが可能であれば経口投与が第一選択となる。坐剤は吸収が一定せず、投与に苦痛を伴うので第一選択にはならない。経口内服が困難な場合は、持続皮下注射、貼付薬、静脈ルートのうち適切なものへ変更する。小児においても持続皮下注射は多くの実践があり、苦痛が少なく安全な方法である。筋肉内注射は苦痛への配慮から可能な限り避けなければならない。

フェンタニル

フェンタニル注射薬：

モルヒネに比べて有効時間がかかなり短い（30-45分）ので、処置など短時間の鎮痛が求められる際に第一選択薬となっている⁵⁾。

フェンタニル貼付薬：

フェンタニル貼付薬は、慢性疼痛に対する安全かつ効果的なオピオイド鎮痛薬として、成人と同様、経口内服が困難な場合や他のオピオイド投与中に副作用が問題となった場合の代替薬として用いられている。小児におけるフェンタニル貼付薬と他のオピオイドとのRCTがないため有効性や副作用の多寡は明らかでないが、モルヒネからの変更による便秘の軽減が報告されている⁶⁾。小児ではフェンタニル貼付薬は投与量の微調整が困難なため、フェンタニル貼付薬への変更はオピオイドの投与量が安定していることが望ましい。

モルヒネ経口薬からの変更は、過量になることを懸念して一般に経口モルヒネ 90mg/日に対してフェンタニル貼付薬 25 μ g/h への変更が一般的であるが、しばしば増量が必要となる。しかし最低でも 60mg/日より多い量から変更すべきであるとされる⁷⁾。

小児でのフェンタニル貼付薬の薬物動態は、成人と同様であると報告されている⁸⁾。しかし、小児ではパッチの粘着性の問題により皮膚への薬剤移行が問題となりやすく、効果が72時間持続しづらいといわれており、はがれないようテープなどで適宜補強した上で、2日ごとに交換する方が望ましいとされている⁷⁾。

オキシコドン

オキシコドンの小児がん疼痛管理における使用経験は乏しい。

フィンランドでは以前から小児の術後の疼痛緩和などにオキシコドン注射薬が頻用されており、小児におけるオキシコドンの使用に関して複数報告されている。それらによると、