

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⁶⁾。

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、

小児におけるオキシコドン注射薬とモルヒネ注射薬の鎮痛効果は概ね同等であり⁹⁾、オキシコドン注射薬の小児(6-93ヵ月齢)での薬理動態は成人と類似している¹⁰⁾といわれている。副作用に関して理論的にはオキシコドンはヒスタミン遊離作用がないため、嘔気・嘔吐が少なく、眠気が生じにくいといわれているが^{11,12)}、他のオピオイドとの副作用の頻度の相違はエビデンスがないため不明である。また腎障害を有する子どもに対してモルヒネよりオキシコドンを優先的に選択すべきかどうかについては、いずれかを支持する明らかなエビデンスはないため不明である。

1. Hunt et al, Population pharmacokinetics of oral morphine and its in children receiving morphine as immediate-release liquid or sustained-release tablets for cancer pain. *J Pediatr* 1999; 135(1): 47-55
2. Collins JJ. Cancer Pain management in Children. *European Journal of pain*, 5 (suppl. A): 37-41, 2001
3. Goldman A et al. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford University Press, New York, 2006.
4. Friedrichsdorf SJ et al. Breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Aug;34(2):209-16
5. Krauss B et al. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006;367:766-80.
6. Noyes M et al. The use of transdermal fentanyl in a pediatric oncology palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 411-16
7. Zernikow et al. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain* 2007; 8(3): 187-207
8. Collins JJ et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr*. 1999 Mar;134(3):319-23.
9. Olkkola et al. Pharmacokinetics and ventilatory effects of intravenous oxycodone in post-operative children. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 71-6
10. Kokki et al, Pharmacokinetics of oxycodone after intravenous, buccal, intramuscular and gastric administration in children. *Clin Pharma* 2004; 43: 613-22
11. Poyhia et al. A Review of Oxycodone's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage*. 1993; 8:63-67
12. Kalso E et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anesthesiol scand* 1991; 35:642-646.

CQ8. 小児ではオピオイド薬の副作用にどう対応すればいいですか。

推奨：小児はオピオイド薬の副作用を自ら訴えることが難しいので、成人以上に注意が必要である。オピオイド薬の副作用対策は、小児でのエビデンスが乏しいため、現段階では成人でのエビデンスに基づいた臨床的経験によるところが大きい。(グレードA)

解説：小児におけるオピオイドの副作用の多くは解決が可能である。ただ、小児は薬の重要性が十分理解できず容易に薬嫌い、薬拒否に陥りやすいため、適切な副作用予防と早期発見、そして迅速な解決が成人以上に重要となる。そのためには、小児が自ら副作用について正確に申告してくれるとは必ずしも期待できないことを考慮し、医療者側から子どもや家族へ積極的に副作用出現の有無を確認する必要がある。

オピオイドの副作用出現時の対応について小児でのエビデンスは乏しく、対策のほとんどは成人のエビデンスと小児での実践的経験に基づいたものである。一般的な副作用対策としては、オピオイドの減量（あるいは輸液による希釈）、投与ルートの変更、薬物による副作用の緩和、それらが困難な場合はオピオイドの変更をおこなう¹⁾。

オピオイドの主な副作用

便秘

オピオイドによる便秘は高頻度に出現するため、オピオイド開始時には原則として予防的に下剤の定期投与が必要である。

下剤として特定の薬剤を支持する明らかなエビデンスはないが、小腸に作用する浸透圧性下剤と大腸に作用する刺激薬を併用するのが一般的である。

嘔気・嘔吐

小児ではオピオイド投与開始時の嘔気・嘔吐は比較的まれであるといわれており、予防的な制吐剤の投与は必ずしも推奨されていない²⁾。

オピオイド使用時の嘔気・嘔吐に対して特定の薬剤を支持するデータはないが、プリンペラン、ハロペリドールなどのドーパミン（D2）拮抗薬の投与が一般的である。わが国ではプロクロルペラジンが広く用いられているが、欧米での使用はまれである。

D2拮抗薬の効果が不十分である、あるいは錐体外路症状が問題となりうる場合は抗ヒスタミン薬を用いられることが多い。

鎮静

オピオイド開始後は多少傾眠を認めるが、数日で改善することをあらかじめ伝えておく必要がある。鎮静が問題になる場合、腎機能を確認し減量を試みることが第一であるが、オピオイドの変更や投与ルートを経口から皮下注射に変更することも考慮する。成人やそれに近い年長の子どもではオピオイドによる鎮静に対して **methylphenidate** が有効とされて

いるが、年少児では安全性が不確かで、せん妄・幻覚などの精神症状を引き起こすことが懸念されるため必ずしも推奨されていない。

意識障害・せん妄

オピオイドの使用により、特に年少児では、鎮静よりも不穏が出現することがある。腎機能、肝機能を確認して減量を試みるのが第一である。

小児において、オピオイドによる意識障害・せん妄に対して特定の薬剤を支持するデータはないが、ハロペリドールの投与が一般的である。投与ルートの変更(例：経口→持続皮下注射)や薬剤の変更も考慮する。

痒み

オピオイドによる痒み(特に鼻周囲)は小児ではまれではないといわれている。12歳以上の小児の23%に出現したとの報告もある³⁾。抗H1薬を使用されることが多いが、十分な効果が期待できないことも少なくない。そのような場合、Ondansetronが経験的に使用されることもある。オピオイドの変更が効果的であったとの報告がある⁴⁾。

呼吸抑制

オピオイドによる呼吸抑制について明らかな出現頻度は不明だが、3か月齢以上の小児における呼吸抑制のリスクは成人と比べて高くないとされている^{5,6)}。一方3か月齢未満は注意を要する⁷⁾。したがって適切にオピオイドを使用すればまず問題になることはない。疼痛の存在下で呼吸抑制が出現することはまれであること、呼吸抑制に先んじてまず傾眠が出現することは成人と同様である。

尿閉

小児のほうが成人に比べ頻度が高いといわれている。膀胱圧迫や間欠導尿が一般的だが、オピオイドの変更も選択肢の一つである。

ミオクローヌス

オピオイドの高用量投与時あるいは硬膜外投与時に出現しやすいといわれている。ベンゾジアゼピン系薬剤がよく用いられている。またバクロフェンなどの筋弛緩薬やバルプロ酸も効果があるといわれている。

精神的依存

疼痛を管理する目的で適切にオピオイドを使用する限りにおいて、小児がオピオイドを中毒的に常用、あるいは渴望することはまずない。したがって小児の疼痛管理において精神的依存を過度に恐れてオピオイドの使用や増量を手控えることはあってはならない。

身体的依存

身体的依存や耐性は起こり得る。

1 週間以上投与されているオピオイドを急に減量や中止すると退薬症状が出現しやすいため、必ずゆっくりと減量する必要がある。例えば、50%の減量を2日間、その後2日ごとに25%ずつ減量していき、OME:0.6mg/kg/日になった時点で中止する（WHO）などの配慮が必要である。

薬剤耐性のために増量を余儀なくされることがあっても、副作用が問題とならない限り疼痛が緩和されるまで増量することが必要である。薬の急な増量は親に不安を与えるため十分な説明が重要である。ただ、増量が必要な時には耐性だけでなく、がんの進行によるものを念頭に置く必要がある。

オピオイドの変更

副作用の軽減を目的としたオピオイドの変更について、その適応や有効性に関して十分なエビデンスはないものの、副作用対策の手法として広く用いられている。

報告されているものとしては、オピオイドを投与されていた小児がん患児162人の14%でオピオイドの変更が行われた報告がある。オピオイドの変更の87%が副作用対策のためであり、変更理由となった副作用の大半（77%）は掻痒であった。オピオイドの変更によって90%の副作用が解決したと後方視的に報告している⁴⁾。ただ、この研究ではオピオイド変更の適応が統一されていないこと、およびオピオイド投与の適応の多く（87%）が治療に伴う疼痛によるものであるため進行がんでの効果については十分なデータを与えていないという欠点がある。

オピオイド変更時の換算は、一般に成人での実践に基づいており、小児独自のデータは乏しい。

1. Cherny et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19: 2542-2554
2. Goldman A et al. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford University Press, New York, 2006.
3. Sebastiano M. Cancer Pain management in Children. *Palliative Medicine* 2004;18:654-662.
4. Drake et al. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med.* 2004 Jun; 7(3):419-22
5. Gill et al. Opiate-induced respiratory depression in pediatric patients. *Ann Pharmacoter* 1996; 30: 125-9
6. Hain et al. Morphine and morphine-6-glucuronide in the plasma and cerebrospinal fluid of children. *Br J Clin Pharmacol* 1999, 48(1): 37-42

7. Koren et al. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. In B.G. Katzung, ed. Basic Clin Pharmacol. East Norwalk: Appleton and Lange 1995, 916-19

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いいですか。

推奨：オピオイドの効きにくい疼痛に対しては様々なアプローチが実践されているが、小児でのエビデンスが乏しいため、現段階では成人でのエビデンスに基づいた臨床的経験によるところが大きい。(グレード B)

解説：小児がんでオピオイドの効きにくい疼痛としては、神経障害性疼痛や骨痛等が主な原因として挙げられる。Collins らは、ターミナル期の小児がん患児でモルヒネを大量 (3mg/kg/hr 以上) に必要としたのは 6% (12 人) で、その大半 (12 人中 11 人) は神経根や神経叢、大きな末梢神経へのがんの進展、あるいはがんの脊髄圧迫による神経障害性疼痛であったと報告している¹⁾。

それらに加えて、モルヒネが大量に投与されている場合は、allodynia や hyperalgesia も考慮しなければならない²⁾。

神経障害性疼痛

小児における神経障害性疼痛の原因としては、腫瘍による圧迫や障害に加えて、抗がん剤 (特にビンクリスチン、シスプラチン) によるものが多いことが特徴である³⁾。

小児では神経障害性疼痛の特徴を自ら訴えることが容易ではないため、見逃されやすいことに留意する必要がある。

小児の神経障害性疼痛の治療については、エビデンスが乏しいため、成人のエビデンスに基づいて疼痛管理が実践されている。

従って、小児における神経障害性疼痛の治療は、成人同様、オピオイド鎮痛薬の投与に加えて、ガバペンチンやアミトリプチリン、副腎皮質ステロイド、NMDA 受容体拮抗薬 (ケタミン) などが用いられる。さらに、緩和的化学療法や放射線治療、神経ブロック、硬膜外オピオイド投与なども必要に応じて考慮される^{4,5)}。

神経圧迫によるものでは副腎皮質ステロイドが有効であるが、長期の使用は副作用とのバランスを検討する必要がある。小児では moon face などの容姿の変化は大きなストレスとなりうることに配慮する必要がある。また睡眠障害や性格変化も問題となりやすいため使用は慎重を要する。基本的に副腎皮質ステロイドの使用は短期間 (3-5 日間) にとどめておくことが勧められる⁶⁾。

(神経障害性疼痛の薬物療法に関する詳細は成人緩和ケアの成書を参照のこと。)

骨痛

骨痛は、骨髄での腫瘍の増殖や骨皮質への腫瘍の浸潤による、骨の局所性の疼痛である（神経障害性疼痛が放散を呈するのとは対照的である）。負荷によって疼痛が増強することが特徴とされるが、疼痛のタイミングは成因によっても異なりうる。骨折の有無にも注意が必要である。

骨痛の治療としてはオピオイドの投与が行われるが、必ずしもオピオイドが著効しないため NSAIDs がしばしば併用される。また有痛性骨転移については緩和的放射線治療や Bisphosphonates なども考慮されるが⁴⁶⁾、小児におけるこれらの有効性については十分なエビデンスがないため、成人緩和ケアの成書を参照されたい。

1. Collins JJ et al. Control of severe pain in children with terminal malignancy. *J Pediatr* 1995;126:653-7.
2. Heger et al. Morphine induced allodynia in child with brain tumour. *Br Med J* 1999; 319:627-29
3. Jacob E et al. Neuropathic pain in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004 Nov-Dec;21(6):350-7.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Cancer Pain. National Comprehensive Cancer Network, USA, 2007.
5. Pizzo PA et al. Principle and Practice of Pediatric Hematology Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
6. Goldman A et al. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Oxford University Press, New York, 2006.

QC10. 処置に伴う苦痛に対してどのように対応すればいいですか。

推奨：処置に伴う苦痛は子どもにとって大きなストレスであり、最大限緩和しなければならない。苦痛緩和の手法としては薬物的アプローチと非薬物的アプローチがある。
(グレードA)

解説：小児がんの診療に必要な処置としては、画像診断のように身体的疼痛を伴わないが心理的な苦痛を伴うもの、採血、点滴のように短時間で軽度の疼痛を伴うもの、腰椎穿刺のように身体的疼痛は必ずしも大きくないが心理的な苦痛が大きいもの、そして小児がん患児にとって最もつらいイベントの一つともいわれる骨髄穿刺などがある。

これらの処置は治療過程の中で繰り返し行う必要があり、療養生活上の大きなストレスとなっており、処置を施行する際には身体的疼痛はもちろんのこと、心理的な苦痛が児に及ぼす影響も軽視すべきではない。例えば何の心の準備もないままに、いきなり押さえつけられて処置を受けることは児にとって大変な苦痛であり、人道的にも問題がないわけではない。さらにこのような処置による苦痛は処置前後の短時間の問題だけでなく、長期的にも児の心理に影響することが知られている¹⁾。

処置の苦痛が児に及ぼす長期的な影響¹⁾

- 不十分な疼痛管理の結果、子どもは無気力となり、不安、イライラ、抑うつ的になり、そして克服する力を失うこととなる。神経システムの変化によって子どもは疼痛に対して敏感になり、一度疼痛管理が不十分だと、次回以降の管理は例え同じ侵害刺激であっても更に困難になる。
- 極端に激しい処置に伴う疼痛を経験すると PTSD を発症しうる。
- 成人になってからも 25%近い人が針、病院、そして歯科治療への恐怖を感じ、医療を受けることを避けるようになる。
- 針恐怖症の成人のうち 10%は 10 歳以下の時の経験に基づくものである。

また処置に伴う疼痛は、他の急性疼痛と異なり、処置時のみならず「予期すること」によって児のストレスを増大させうる。しかしそれは逆にいうと、事前に子どもの不安や恐怖そして疼痛を緩和させるためのアプローチを開始することが可能であるということでもある。

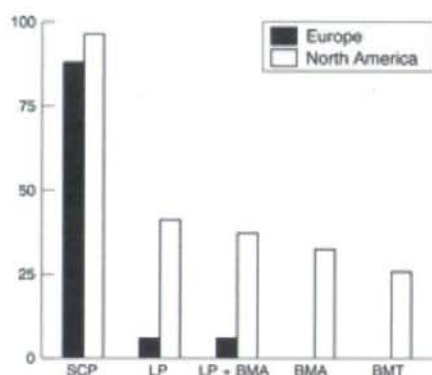
処置時の苦痛緩和の手法

小児がん診療の中に施行される処置は様々なものがあり、その心身に与える苦痛の程度もそれぞれ大きく異なる。したがって苦痛緩和のために用いるべき手法も全て同じというわけではなく、苦痛の程度と児の特性に見合った適切な手法を選択する必要がある。

骨髄穿刺・腰椎穿刺

骨髄穿刺は小児がん、特に血液腫瘍の診療において頻繁に行われる処置であり、そして児にとって最もストレスとなっている処置でもある。骨髄穿刺時の疼痛を局所麻酔薬のみで十分に緩和することは極めて困難であり勧められない。一方で、骨髄穿刺などの苦痛の大きな処置において、全身麻酔を用いて児の鎮痛・鎮静を図ることの有効性及び安全性はすでに多くのエビデンスや実践の中から明らかであり、その是非はもはや議論の範疇ではない。しかしその実践には、地域や施設によって大きな差異があることが指摘されている。

Heinらによるヨーロッパの小児がん治療施設 16 施設と北米 52 施設の処置時の対応の比較を下図に示す²⁾。



少なくとも 2 回に 1 回以上で覚醒下で処置を行っている施設の割合。ヨーロッパと北米の比較。

(BMA;骨髄穿刺、BMT;骨髄生検、LP;腰椎穿刺、SCP;中心静脈ポートへの針の挿入)

このように地域や施設によって選択が異なる背景としては、手術室や麻酔科医の確保、コストの負担、親や児本人あるいは医療者の全身麻酔に対する認識、好み、誤解などが大きく影響している²⁾。

全身麻酔下での処置を選択しない場合には、覚醒下での鎮痛薬、鎮静薬の使用が求められる。このような覚醒下でのアプローチは多くの場合問題なく行うことが可能だが³⁾、一方で麻酔科医管理による全身麻酔下での処置に比べ、鎮痛・鎮静が不十分となりやすいこと、安全に関する管理が必ずしも蘇生の専門家ではない医療スタッフにも求められることを念頭に置く必要がある。そしてこれらのアプローチをより効果的かつ安全なものとするためには、非薬物的手法をうまく併用することが望ましい。児がうまく処置に対応できれば、結果として薬剤投与量が少量で済み、安全性が高くなると同時に処置に要する時間も短縮することができる。

静脈穿刺などの短時間の穿刺処置

静脈留置針挿入など軽度の疼痛を伴う短時間の穿刺処置では、鎮痛薬や鎮静薬の全身投与は必要ないものの、経皮的局所麻酔薬は児への大きな負担なく鎮痛が図れるため積極的に使用することが望ましい¹⁾。また、たとえ短時間の処置といえども、あるいは身体的疼痛を伴わない処置であっても児の処置への恐怖や不安はかならずしも軽微であるとはいえない。適切な非薬物的手法を用いて、うまく処置に対応できるよう親や児本人の積極的な処置への参加を働きかけることが重要である。強制的に押さえつける行為は児に大きな恐怖と不安を与えるため可能な限り避ける努力が人道的立場からも強く求められる。

鎮痛薬

処置時に用いる鎮痛薬は、鎮痛効果が高く確実で、作用時間が長すぎず、安全性が高いことが望まれる。投与ルートとしては静脈ルートが確保されているならば静脈注射によるのが、効果発現が速く確実で、しかも投与に苦痛を伴わないため第一選択となる。筋肉内投与は苦痛を伴うため避けるべきである。

比較的短時間の処置では、フェンタニルが鎮痛効果が高い上に、作用時間が短く(30・40分)必要に応じて反復投与が可能なることから第一選択となることが多い³⁾。処置後も疼痛が長引く場合はモルヒネでもよい。オピオイド薬は抗不安作用、健忘作用は有していないため、これらの作用が必要な場合は他の鎮静薬との併用が望ましい。

呼吸抑制や鎮静などの重大な副作用が、処置時に投与される程度の量で出現することはまずないが³⁾、他に鎮静剤を投与している時は鎮静効果の増強に注意が必要である。嘔気・嘔吐は頻度が低く、出現しても一過性のため問題になることはほとんどない。

重大な副作用出現時は拮抗薬としてナロキソンが有効である。

フェンタニルの標準投与量

初期投与量 1 μ g/kg

効果発現 1分以内

追加投与量 0.5 μ g/kg (必要に応じて5分以上の間隔をあけて)

効果持続時間 30・45分

拮抗薬 Naloxone: 4・10 μ g/kg

ペンタゾシンは麻薬扱いではないため使用しやすい注射用鎮痛薬であるが、Morphine や Fentanyl に比べて、鎮痛効果が低く、しかも天井効果があつて増量が困難であり、さらに精神症状の副作用が問題となりやすいため鎮痛薬の第一選択薬として用いることは勧められていない。またオピオイド拮抗作用を有するため、他のオピオイド薬との併用は禁忌となっていることも銘記しておくべきである。

経皮的局所麻酔薬は皮膚の穿刺や表面的な処置の際に有効である。

欧米では EMLA (2.5% lidocaine + 2.5% prilocaine) や、さらに効果出現の早い Ametop (4% tetracaine) などがルーチンで用いられており高い有効性と安全性が認められている¹⁾。しかしいずれも日本では認可されていない。

日本で認可されている経皮的局所麻酔薬としては唯一ペンレスがあるが、小児の穿刺処置時の疼痛緩和目的での適応は認められておらず、小児の処置時における有効性や安全性、使用方法については十分明らかではない。

鎮静薬

処置時に用いる鎮静薬に求められる作用としては、抗不安作用（処置への恐怖、不安を取り除く）、健忘作用（嫌な記憶を残さない）、催眠作用（体を動かさないことで処置を容易にする）がある。

ミダゾラムはこれらの作用を有し、作用時間が短く（30 - 35 分）反復投与が可能であり、しかも拮抗薬（フルマゼニル）があるため第一選択となることが多い³⁾。

ただし鎮痛効果は期待できないため、疼痛を伴う処置においての単独使用は避けなければならない（必ず鎮痛薬を併用すること）。

Propofol は効果出現がとて早く、強い鎮静、鎮痛効果があり、作用時間がとて短く（10-15 分）、しかも多幸感があるため患者の受けがよい、など処置時の鎮痛、鎮静にとて望ましい特徴を備えている。ただし突然の呼吸抑制や無呼吸が出現しうる（8-30%と報告によって差がある）ため、手術室以外での使用には慎重さが求められる。血圧低下が生じうるといわれているが健康な子どもにおいてはほとんど問題にならないといわれる。

バルビツレート類は効果発現が速く作用時間が短いのが利点だが、抗不安作用がなく、さらに疼痛への感受性を高めることが知られており、処置時の鎮静には用いるべきでない⁴⁾。疼痛を伴わない画像検査などでは第一選択となりうる³⁾。鎮痛作用はない。

包水クロラル、トリクロリールは安全な鎮静薬として知られるが、同じく抗不安作用を持たない。静脈ルートが不要なことから乳幼児での画像検査時の入眠によく用いられている。鎮痛作用はない。

ミダゾラムの標準投与量

初期投与量	0.1mg/kg
追加投与量	0.05mg/kg（必要に応じて5分以上の間隔をあけて）
最大投与量	2時間の間に0.3mg/kg（あるいは15mg）
効果発現	2 - 5分
効果持続時間	30 - 45分
拮抗薬 Flumazenil	0.01mg/kg

解離性鎮痛・鎮静薬

Ketamine (ケタラール)

Ketamine は NMDA 受容体拮抗薬に分類され、疼痛を伴う処置の鎮痛及び鎮静に用いられている。解離性鎮痛・鎮静薬として知られる。「解離性」とは意識はあるものの強い鎮痛、鎮静、健忘、無動の効果を特徴とする。Ketamine は他の鎮痛薬、鎮静薬と比較して循環呼吸の安定性に優れており、Morphine のような呼吸抑制は生じない。また気道防御反射が維持されるため食事の有無がわからない場合の処置時の鎮痛・鎮静には好まれる。鎮痛についてはオピオイドのような増量効果はない。概ね 1-1.5mg/kg 以上の投与で解離状態が出現する。

Ketamine は幻覚や悪夢を見ることがあり benzodiazepine (ドルミカムなど) の予防的な投与によってある程度改善するとされているが、小児では出現頻度が比較的稀であり、その予防効果についてもエビデンスはない。喉頭攣縮 (1%以下) が生じる可能性があると考えられており、使用時には蘇生に熟練したものが参加するべきである。気道分泌物の亢進が喉頭攣縮に影響していると考えられており、気道分泌物が多い場合には抗コリン薬の併用が考慮される。体血圧や脳圧が亢進している子どもでは用いるべきではないとされる。

処置後の疼痛管理

処置後も継続して鎮痛が必要な場合は、予め Morphine など作用時間の長い鎮痛薬を用いることが望ましい。Acetaminophen や NSAIDs は処置時の鎮痛には適さないが、処置後の鎮痛補助には効果が期待できる。経口 Morphine や Codeine が必要な場合もある。

非薬物的アプローチ

非薬物的アプローチは様々な疼痛の緩和に用い得る手法であるが、とりわけ処置時の苦痛の緩和においては不可欠なものといえる。欧米ではすでに多くの小児医療施設において専門家 (チャイルド・ライフ・スペシャリスト、ホスピタル・プレイ・スペシャリスト) による介入が導入されているものの、その是非に関して RCT による評価はなされていない。もはやその有効性は経験的に明らかであり、RCT を行うことが倫理的に許されない状況になっているといえる⁵⁾。

非薬物的アプローチを通じて、児は処置を受身の強制的なイベントとしてではなく、積極的に参加して自分の力で乗り切るものとして扱うことが可能となる。したがって適切な非薬物的なアプローチを行わず、安易にホールディング (強制的に全身を押さえつける行為) を行うことは人道的見地からも可能な限り避けるべきである。さらに児の安心のためには親の協力がとても重要であり、親は可能な限り処置に参加して児に安心を与えることが望まれる。

心身に大きな苦痛を伴う場合、非薬物的アプローチのみで緩和することは困難なため、必ず薬物的アプローチを合わせて考慮しなければならない。

プレパレーション

プレパレーションとは、児が処置をうまく乗り切ることができるように処置に先立って心の準備を促すための介入手法である。プレパレーションを通じて児は、処置を受身の強制的なイベントとしてではなく、積極的に参加して自分の力で乗り切るものとして扱うことがより可能となる。

ディストラクション

ディストラクションとは、意識が処置に向かないように、処置の間他の何かに気を紛らわせる介入手法である。

処置時にディストラクションをするのは通常一人のみであり、複数の人間が同時に行うと児の注意が散漫になりうまくいかない。児とアイコンタクトやボディ・ランゲージがしやすい位置にポジションを置き、タイミングよくおもちゃや本をみせて、うまく気を紛らわせることが重要である。

プレパレーションやディストラクションの実践については成書を参照されたい。

1. Guideline Statement: Management of procedure-related pain in children and adolescents. Australasian College of Physicians. Paediatrics and Child Health Division 2005.
2. Hain R al. Invasive procedures carried out in conscious children: contrast between North American and European paediatric oncology centres. Arch Dis Child 2001;85:12-15
3. Krauss B et al. Procedural sedation and analgesia in children. Lancet 2006;367:766-80.
4. Zelter et al. The management of pain associated with pediatric procedures. Pediatr Clin North Am. 1989 ; 36 : 941-64
5. Lioffi C. Procedure-related Cancer Pain in Children. Radcliffe Medical Press 2002.

資料 3

神経ブロック ガイドライン

執筆者一覧

【執筆責任者】

樋口比登実 (昭和大学病院 緩和ケアセンター)

【研究協力者】

川股知之 (札幌医科大学・麻酔科学講座)
柳本富士雄 (兵庫医科大学疼痛制御科学ペインクリニック部)
中野範 (兵庫医科大学疼痛制御科学ペインクリニック部)
福永智栄 (兵庫医科大学疼痛制御科学ペインクリニック部)
西木戸修 (聖マリアンナ医科大学麻酔学教室)
林麻耶 (N T T 東関東病院ペインクリニック科)

神経ブロック

1. がん疼痛治療ガイドライン作成コンセプト

- ① 神経ブロックを専門とする医療者でないがん治療医が神経ブロック療法の存在を知る。
- ② 専門医に相談する病態・時期を見誤らないようにする為に何が必要か。

がん治療医が神経ブロックについて知っている方が好ましい事柄のガイドラインであり、神経ブロックを如何に上手に施行するかを論ずるものではない。

2. クリニカルエッセションの作成

- ① がん疼痛に対する神経ブロックの役割は何ですか？
- ② 神経ブロックを考慮する適切な時期とはいつですか？
- ③ 神経ブロックの適応となる痛みは、どのような痛みですか？
- ④ 神経ブロックにはどのような種類がありますか？

3. 文献検索および文献の選択

クリニカルエッセションに対する答えを導き出すため Pub Med MEDLINE を用い文献検索を行った。2000年1月1日～2007年7月31日までで検索した key word とヒット数を示した。検索した論文から総論やブロック手技などに関するものは削除し、適切な論文を選択し計 13 編をガイドライン作成用文献とした。

Limits: Publication Date from 2000/01/01 to 2007/07/31, Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Japanese

Search History	Result
#1 cancer pain	3884
#2 nerve block OR neurolytic	1136
#3 celiac plexus block	36
#4 epidural block	742
#5 spinal block OR intrathecal block	763
#6 intervention OR interventional	33837
#7 treatment OR therapy OR management	356558
#8 #1 AND #2	80
#9 #1 AND #3	27
#10 #1 AND #4	21
#11 #1 AND #5	9
#12 #1 AND #6	80
#13 #10 AND #2	19
#14 #1 AND #6 AND #7	334
#15 #2 AND #14	79

4. 構造化抄録の作成

構造化抄録は、著者・タイトル・書誌事項・研究目的・研究施設・研究デザイン・対象患者・介入方法・効果指標・解析方法・結果・著者らの考察・抄録作成者のコメント・エビデンスレベルを示し、批判的吟味が可能なように配慮した。

5. 推奨案の作成

作成したクリニカルクエションに対する推奨案を作成した。

ガイドライン〈緩和医療における神経ブロック療法〉

概論：

神経ブロックはその名の通り、神経伝達を遮断する方法であり、使用する薬剤によって①局所麻酔薬使用の一時的ブロック（可逆的）、②神経破壊薬使用永久ブロック（非可逆的）に分類される。また遮断する神経の種類によって、1. 運動神経ブロック（A α ）、2. 感覚神経ブロック（A δ 、C線維）、3. 交感神経ブロック（節後線維はB線維など）、4. その他（A β など）にも分類される。

緩和医療においては、患者の苦痛に対する方法として主として上記の1-3のブロックが適応となる可能性がある。主として痛みを遮断する感覚神経ブロックの施行頻度が高いが、血流低下に関連した痛み、一部の交感神経関与の痛みに対しては交感神経ブロックが行われ留ことが多い。運動神経のブロックはむしろ感覚神経ブロックの後遺症としてとらえられることが多く、むしろ意図して行われることはほとんどない（顔面けいれん、筋萎縮による運動障害など以外）。またがんの患者はがんにより直接引き起こされる苦痛だけではなく、もともと持っていた苦痛に対する（三叉神経痛など）神経ブロックの適応もある。

神経ブロックの適応は、基本的に以下の点が考慮されるべきである（パネルコンセンサス）

1. がん患者の苦痛を起こす責任神経が特定され、それに対して神経伝達遮断を行うことによって患者の苦痛を取り除けるかどうか
2. 神経遮断を行うにあたって、それを神経ブロックに伴う苦痛を最小にできる状況で、確実に手技を施行できるペインクリニック医がいること、それを実行するに足る診断機器を備えた施設であること
3. 神経ブロックが診断的なブロックを除き、患者の苦痛をがん患者の余命を考慮し効果の持続が見込まれること
4. 神経破壊薬を使用する場合には患者のインフォームドコンセントが重要であり、それブロックによって得られる効果が可能性として考えられる合併症を十分に上回ることが担保でき、それを患者が理解、了承できること
5. 神経ブロックの手技は教育をうけ、経験を積んだペインクリニック医が行う、特殊な治療法であり、本来誰でも行える痛みの治療法である WHO 方式とはその意図が異なること
6. 本来、治療法として選択する場合には科学的な根拠をもってデーターの集積の上でガイドラインを策定すべきであるが、上記のように技術、施設の差によって神経ブロック自体を選択することができない、種類も限られていることがあるため、現状では頻

度の高いブロックに関してのガイドラインを示すことしかできないこと

7. 神経ブロック療法は、苦痛に関連する責任神経をブロックすることがもし確実にできれば、理論的には科学的な根拠をもって苦痛除去に貢献できること、
8. 神経を破壊することによって当初の痛みは消滅しても、神経障害によって引き起こされるしびれを伴う新たな苦痛を起こす可能性は考慮すべきこと

以上である。従って、ガイドラインとしてはペインクリニック医でない、痛みの専門家でない医療者に対して、神経ブロックが薬物療法に少なくともまぎっており、可能な限り早期に行われるべき神経ブロック、薬物療法では難治性の疼痛に対する神経ブロックの非薬物療法としての役割を示す必要がある。従って、まず **spinal block**、内臓神経ブロックに関するエビデンスを示すことがまず重要である。もちろん痛みの専門家として科学的な根拠が示されなくても、経験的に薬物療法と並行して行うこと、単独で行うことが有用な神経ブロックがある場合には専門家としての判断で行うことは患者にとって利益となる可能性がある。しかし、独断とならないように、神経ブロックの鎮痛法としての評価はペインクリニック医が単独で行うことなく、緩和ケアチームのような多職種が患者の立場に立って有効性を評価できるようなスタンスが重要である。また今後ペインクリニック医によって科学的な根拠をもって推奨できる神経ブロックが集積できるようにすることがペインクリニック医に課せられた役割であると考えている。

今後更に疼痛治療としての神経ブロックを確実に実施するために、①WHO方式の薬物療法継続の可否を再考する基準②神経ブロックの適応となる痛みの基準③救急医療を模倣した高次鎮痛部門としてのペインクリニックの確立などが求められる。しかし、PC医が痛み治療の専門家として神経ブロック優先のがん疼痛治療法を声高に推奨しても、現在、ペインクリニックの指定研修施設は303病院、専門医は1458名(2007年9月現在)と、がん患者の痛みに対応するには余りにも少ない。したがって、PCはExpert Working Group of the European Association for Palliative Care 15が提唱したように4段階目の治療担当とならざるを得ないのが現状である。すなわち、比較的容易な鎮痛法で対応できるがん疼痛治療は実地医家ならびに一般医療機関で行い、これらの医療機関では対応できないがん疼痛を、救急医療体制の高次医療施設のように紹介されてPC医が神経ブロック療法を行う体制を目指すことが至近の目標となるであろう。(ペインクリニック学会指定研修施設、専門医に関する情報は、日本ペインクリニック学会ホームページ参照、<http://www.jspc.gr.jp/>)

神経ブロックの条件として、①患者の同意と協力が得られること②神経ブロックを行うことができる環境にあること(患者側：精神疾患がない、中枢神経系に異常がない、出血傾向・易感染性がない、痛みの原因が他覚的に明らか、など、施行側：経験のあるPC医、施設の設備など)③全身状態と予後を考慮すれば神経ブロックの利点がある④末梢性・局在性の痛みである、などが挙げられる。これらを考慮しオピオイドを闇雲に増量する前に神経ブロックの適応・施行をPC医に依頼することが望ましい。

以下に、エビデンスレベルの高い神経ブロックを推奨する。

<がん疼痛に対して用いられる神経ブロック療法に関するエビデンス>

CQ1 腹腔神経叢ブロックは、腹部内臓癌に起因する上腹部・背部の痛みに対して、有用か？

推奨レベル：腹腔神経叢ブロックに関するエビデンスは多い。エビデンスの質・有効性・安全性・QOLの改善・麻薬減量が可能となる等どの面から考えても一番推奨される神経ブロックである（グレードA）。

<解説>

WHO方式のがん疼痛治療指針²⁾でも、神経ブロックの中で最も有効な方法として挙げられている手技である。2000年以降に発表された神経ブロックに関連する論文でも、本法に関するものが圧倒的に多い（構造化抄録1-12）。がん疼痛では進行に伴い、それまでの痛み部位や性質の異なる新たな痛みが加わってくることも多く、本法を施行しても薬物療法を継続しなくてはならない場合がほとんどである。しかし、投薬量全体を抑えることが可能で、治療に伴う副作用も軽減されることから、医療コスト上や患者のQOLの面からも有益性が高い。

CQ2 腹腔神経叢ブロックは、いつ施行すればよいのか？

推奨レベル：腹腔神経叢ブロックは交感神経ブロックに位置するもので、知覚神経・運動神経のブロックとは異なり、知覚脱失や運動障害を伴うことはない。適応があればできるだけ早い段階から施行を考慮すべきである（グレードB）。

<解説>

神経ブロックという用語に「感覚が鈍くなる」、「麻痺が起こる」と考えられがちであるが、神経ブロックの種類により全く異なるので、誤った固定概念で患者の不利益となることは避けたい。腹腔神経叢ブロックは交感神経ブロックに位置するもので、知覚神経・運動神経には影響しないため、知覚脱失や運動障害を伴うことはない。また、このブロックでは鎮痛効果のみならず血管が拡張され血流が増えるので、支配領域の各臓器の機能亢進も期待できる。腸管の蠕動運動亢進により下痢をきたすことがあるが、麻薬使用患者では除痛による麻薬使用量の減量と相重なって便秘が軽減される利点もある。WHO方式のがん疼痛治療指針のどの段階においても施行可能で、有効性および有益性も高いため、適応があればできるだけ早い段階から施行を考慮すべきである。

CQ3 硬膜外鎮痛法，くも膜下鎮痛法 (Spinal analgesia) は，がん疼痛に対して有用か？

推奨レベル：術後鎮痛法として広く臨床使用されており，がん疼痛に対しても同様に有効性が期待できる (グレードB)。

<解説>

硬膜外鎮痛法とくも膜下鎮痛法を合せて spinal analgesia と呼んでいる。本法は手術時および手術後鎮痛法として広く臨床使用されている事から，その鎮痛効果は確立されている。しかし，本法のがん疼痛患者における有用性および有益性に関する質の高い報告はまだない (構造化抄録13)。今後もエビデンスを蓄積していく必要がある。

(1) 硬膜外鎮痛法

鎮痛薬の投与ルートの一つとしても有用であるが，局麻薬との併用が多いので，硬膜外注入法ではなく，硬膜外腔鎮痛法とした。現在，本邦のペインクリニックで最も多用されているがん疼痛の治療法の1つである。頭部・顔面部を除けば，どここの部位の痛みにも有効である。通常は局麻薬が併用されるので，モルヒネの全身投与では鎮痛不十分であるが，神経破壊薬による神経ブロックがためらわれる痛みがよい適応になると思われる。

(2) くも膜下鎮痛法

くも膜下腔にモルヒネと局麻薬を注入すると非常に強力な除痛効果があり，難治性のがん疼痛に対する有効な鎮痛方法である。局麻薬の濃度や量を調節すれば歩行も可能であり，他の鎮痛法では管理ができない症例には期待される方法である。鎮痛効果の面でもくも膜下鎮痛法は硬膜外鎮痛法とは全く別物と考えるべきである。仮に硬膜外鎮痛法で思うような除痛が得られなかった場合であっても，くも膜下鎮痛法に変更することで十分な疼痛管理が可能となる場合があるので考慮されるべきである。