

婦人科関連抗がん剤の必修知識

# 7. アンスラサイクリン系 ドキシソルビシン (DXR)/エピルビシン (EPI)/ピラルビシン (THP-ADM)

西谷 仁・勝俣範之。  
国立がんセンター中央病院乳癌・腫瘍内科。

Key Words/アンスラサイクリン系, ドキシソルビシン, 婦人科がん

## 要旨

婦人科領域がんの化学療法において、アンスラサイクリン系抗生物質は重要な役割を担ってきたが、タキサン系などの新規抗がん剤の登場や国内外での臨床試験の結果により、その位置付けは刻々と変化している。現在の位置付けだけでなく、毒性についても十分熟知したうえでの適切な投与・全身管理が必要である。

### はじめに

アンスラサイクリン系抗生物質は、放線菌 (*Streptomyces peuceetius*) から分離された抗生物質の総称である。

1960年代に塩酸ダウノルビシン (DNR)、塩酸ドキシソルビシン (DXR) が分離され、その後、前者の誘導体として塩酸イダルビシン (IDAR) が、後者の誘導体として塩酸ピラルビシン (THP)、塩酸エピルビシン (EPI) などが合成された。

本稿ではドキシソルビシンを中心に、その誘導体であるエピルビシン、ピラルビシンを含め、婦人科領域がんでの現況を踏まえ詳述する。

### ドキシソルビシン (doxorubicin)

日本では1974年に認可され、表1に示すように悪性リンパ腫や乳がんなど幅広いがん種において現在も中心的な薬剤として用いられている。

#### ①作用機序

主としてDNA鎖の塩基対間に intercalation されることにより、DNA polymerase 反応、RNA polymerase 反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。

#### ②代謝・排泄

主として肝で代謝され、ドキシソルビシノール

表1 抗腫瘍性抗生物質の保険適用症 (各添付文書による)

抗腫瘍性抗生物質	適用症
ドキシソルピシン	悪性リンパ腫 (細網肉腫, リンパ肉腫, ホジキン病), 肺がん, 消化器がん (胃がん, 胆のう・胆管がん, 膵臓がん, 肝がん, 結腸がん, 直腸がん等), 乳がん, 膀胱腫瘍, 骨肉腫  以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳がん (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法), 子宮体がん (術後化学療法, 転移・再発時化学療法), 悪性骨・軟部腫瘍, 悪性骨腫瘍, 多発性骨髄腫, 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等)
エピルピシン	急性白血病, 悪性リンパ腫, 乳がん, 卵巣がん, 胃がん, 肝がん, 尿路上皮がん (膀胱がん, 腎盂・尿管腫瘍)
ピラルピシン	頭頸部がん, 乳がん, 胃がん, 尿路上皮がん (膀胱がん, 腎盂・尿管腫瘍), 卵巣がん, 子宮がん, 急性白血病, 悪性リンパ腫

となり, 主に胆汁中に排泄され一部は尿中に排泄される。肝機能障害を有する患者では未変化体および代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く, かつ持続することが認められている。そのため血清ビリルビン値が上昇している際には減量することが推奨されている。

### ③薬物動態

未変化体の半減期  $\alpha$  相は 0.04 時間,  $\beta$  相は 0.79 時間,  $\gamma$  相は 25.9 時間である。抗腫瘍効果は血中濃度時間曲線下面積に依存する。

### ④相互作用

ドキシソルピシン投与前にパクリタキセルを投与すると, ドキシソルピシンの血中濃度が上昇することが知られており, 併用する際はドキシソルピシンを先に投与する。

### ⑤毒性

一般的に抗悪性腫瘍薬に認められる, 骨髄抑制, 脱毛, 悪心・嘔吐, 粘膜障害などの副作用に加え, 血管外漏出時の皮膚毒性や, 心毒性が挙げられる。

#### 血管外漏出時の皮膚毒性について

ドキシソルピシンは血管外漏出時の組織侵襲で

は起壊死性薬剤 (vesicant drug) に分類される。すなわち, 少量の漏出でも皮膚の障害, 壊死を誘起し難治性潰瘍を引き起こしうる。そのため漏液時は速やかに, 漏出液の吸引, 局所冷却などの処置を行う。evidence はないが, 局所麻酔薬とステロイドの局所注射も検討する。アンシラサイクリン系抗生物質の漏出に対して, ジメチルスルホキシド (dimethylsulfoxide: DMSO) の局所投与が推奨されるが<sup>1)</sup>, 日本では試薬としてのみ入手可能である。ドキシソルピシンによる潰瘍形成は 2~3 カ月してから顕著になる場合もあり, 漏出後は十分な観察が必要である。

#### 心毒性について

ドキシソルピシンは心毒性を有する代表的な薬剤として知られている。その心毒性は, 発現時期により 3 つに分けられている。

#### 1) 急性心毒性

投与後数時間~数日で起こり, 主に可逆的な一過性の不整脈や心電図異常であるが, まれに致死的な心室細動を起こすことがある。

#### 2) 亜急性心毒性

投与後数日~数週間で発現する心筋炎や心外

膜炎であるが、頻度は極めてまれである。

### 3) 慢性心毒性

ドキソルビシンによる心毒性は主に慢性心毒性を指す。投与後数週間～数カ月以上してから発現する心筋障害であり、致命的なうっ血性心不全をきたしうる。

その発生機序は心筋細胞のミトコンドリアでのフリーラジカルが主な原因と考えられている。ドキソルビシンの累積投与量が増加すると、心筋の線維化が進み、心筋症のように心筋全体が硬化してくることが知られている。その発生頻度は投与方法、報告によって異なるが、総投与量が450 mg/m<sup>2</sup>を超えると発生頻度が急激に増加し、550 mg/m<sup>2</sup>を超えると7%に、700 mg/m<sup>2</sup>を超えると18%に認められるとされる<sup>9)</sup>。心不全に至るとほぼ可逆性はなく、治療法としては一般的なうっ血性心不全に準じて利尿剤やジギタリス製剤などの投与を行う。危険因子としては①高齢者や小児、②高血圧、心疾患の既往、③縦隔への放射線照射の既往、④他の心毒性を有する抗がん剤の併用などが挙げられている。一般的に累積投与量は450～550 mg/m<sup>2</sup>にとどめることが推奨されるが、前述した危険因子がある場合は300 mg/m<sup>2</sup>程度にとどめるべきである。また治療前には必ず心電図、胸部レントゲン、心エコーによる評価を行い、治療継続中は定期的に心機能の評価を行う。左室駆出率(EF)が45～50%を下回ったり、治療前と比べEFが20%以上低下した場合は治療中止を検討すべきである。欧米では核医学検査や心筋生検による評価を行うが、わが国ではあまり一般的に行われていないのが現状である。

ドキソルビシンによる心毒性を軽減するために開発されたのが、エビルピシン、ピラルピシンである。いずれの薬剤もドキソルビシンの約1.5倍の最大累積投与量が認容されるが、ドキソルビシン同様に累積投与量に伴い十分な観察が必要である。

他稿で解説されると思うが、ドキソルビシンのdrug delivery system製剤であるリポソーマル・ドキソルビシン(liposomal doxorubicin)はドキソルビシンと比べ有意に心毒性が少ないことが示されている。現在のところわが国ではカポジ肉腫にしか保険承認されていない。

その他、欧米では心筋保護剤として、細胞内のフリーラジカルの産生を抑制するデクスラゾキサン(dexrazoxane)が1995年頃に承認されている。デクスラゾキサンはドキソルビシンの心毒性を有意に減少させ、抗腫瘍効果やtoxicity profileには大きな影響を及ぼさないことがいくつもの臨床試験で示されている<sup>10)</sup>。しかし日本ではまだ承認されておらず、またASCOのガイドラインでは総投与量300 mg/m<sup>2</sup>で併用し、ルーチンでの使用は推奨していない。

## 卵巣がんにおけるアンストラサイクリン系抗生物質

ここでの卵巣がんは上皮性悪性腫瘍を指す。

1980年代ではシクロフォスファミド(CPA)、ドキソルビシン(DXR)、シスプラチン(CDDP)による併用療法(CAP)が卵巣がんの化学療法の中心となり、その予後を飛躍的に改善させた。

しかし1990年代になると、CDDPのアナログであるカルボプラチン(CBDCA)や、パクリタキセル(PTX)、ドセタキセル(DTX)などのタキサン系(taxanes)、トポテカン・イリノテカンなどのカンプトテシン系(camptothecin)が出現したため、卵巣がんにおいてドキソルビシン、エビルピシンの担う役割は徐々に小さくなっている。

1989年Gynecologic oncology group(GOG)のCAP vs CP(CPA+CDDP)の比較試験でsurvival, progression free intervalに有意差が出

なかったため、米国では anthracycline の有用性が低いと認識されるようになった<sup>6)</sup>。一方、10件の臨床試験での1,702人を解析の対象としたメタアナリシスではCP療法にドキソルビシンを加えることで生存率が向上するという報告があり<sup>9)</sup>、わが国などではCAP療法がタキサン系登場までの治療の主流であった。

その後1996年、GOG111でCP vs TP (PTX + CDDP) の比較試験が行われ、TPが勝ったため、タキサン系とプラチナ製剤の併用が治療の中心となった。現在の標準治療は、TPと効果は同等で毒性が比較的軽微なPTXとCBDCAの併用療法(TC)である。その後、さらなる治療効果増強のため、TCにエピルビシンを加えた3剤併用療法なども臨床試験で検討されたが、毒性に見合うだけのbenefitは証明されなかった<sup>9)</sup>。

second-lineとしては、プラチナ製剤感受性再発に対してはプラチナ製剤(CBDCA)併用療法が推奨されており、わが国ではTC療法が用いられることが一般的である。プラチナ製剤耐性再発に対してanthracyclineが用いられることがあるが、そのevidenceは確立されていない。first-lineとの交差耐性を踏まえてレジメンを検討するべきであると考えられる。欧米ではトポテカン、リポソーマル・ドキソルビシン、経口エトポシドなどが用いられる。

## 子宮体がんにおけるアンストラサイクリン系抗生物質

子宮体がんの化学療法の標準療法は明確にはなっていないが、1980年代より現在までドキソルビシンはプラチナ製剤とならびkey drugとして考えられている。

### 1. 術後補助療法

以前は放射線療法が標準とされていたが、

GOG122においてstage III・IV残存腫瘍径2cm以下の症例を対象に全腹部放射線照射(30Gy)とAP療法(DXR 60 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)の比較試験でAP療法が無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)においてその優越性が示された<sup>7)</sup>。

2006年に報告されたイタリアでのstage I cG3, II G3, IIIを対象とした全骨盤放射線照射(45~50 Gy)とCAP療法(CPA333 mg/m<sup>2</sup>, DXR 40 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)の比較試験ではPFS, OSに差はなかった<sup>8)</sup>。

わが国でのJCOG2033ではstage Ic~IIIcで術後残存腫瘍のない症例を対象に、全骨盤放射線照射(45~50 Gy)とCAP療法(CPA 333 mg/m<sup>2</sup>, DXR 40 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)の比較試験が行われた。全体でのPFS, OSに差はなかったが、stage IIa, IIb, IIIaについてのsubset analysisではCAP群にOSの有意な延長を認めた。

これらの結果より、化学療法は術後補助療法の重要な選択肢であると考えられる。現在のところ標準 regimen はAP療法であるが、regimenの検討として、わが国ではJCOG2043でstage Ic~IVを対象とした術後補助化学療法AP vs DP (DTX + CDDP) vs TCの比較試験が症例集積中である。

放射線併用化学療法としてはNSGOのEC9501/EORTC55991でstage I~IIIcを対象とした術後補助放射線治療(RT) vs RT + 化学療法(AP, TAP [PTX + DXR + CDDP], TEP [PTX + EPI + CDDP], TC)の比較試験でPFSの有意な延長とOSで8%の上乗せを示した(ASCO2007abstract no.5503)。GOG184ではstage III/IVを対象としたRT + AP or TAPの比較試験が行われており、今後術後補助療法において、化学療法のレジメン、放射線併用などについてさらなる検討がなされるものと思われる。

## 2. 進行再発子宮体がん

1990年代を中心にCAPあるいはAP療法が一般的に用いられてきた。CPAに関してはいくつかの臨床試験を踏まえて検討すると、併用するbenefitが少ないと考えられ、AP療法が広く用いられている。PTXが子宮体がんにも単独でも高い有効性を持っていることが示され、GOG177においては進行再発子宮体がんも対象としたAP療法(DXR60 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)とTAP療法(PTX 160 mg/m<sup>2</sup>, DXR 45 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)の比較試験が行われた<sup>9)</sup>。response rateは34%と57%, median survivalは12.3カ月と15.3カ月でTAP群がいずれも有意に良好な治療成績を示した。しかしながらTAP群は毒性が強く、特に神経毒性と心毒性はAP群と比べて強くなった。またTAP群はG-CSFの予防投与が行われており、AP群に比べdose intensityが高かったことが効果、副作用に影響を与えている可能性がある。

現在、GOG209が行われており、phase IIで良好な結果を示したTC療法(CBDCA:AUC6, PTX 175 mg/m<sup>2</sup>)とTAP療法(PTX 160 mg/m<sup>2</sup>, DXR 45 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>)の比較試験が行われている。



- 1) T V Goolsby, F A Lombardo: Extravasation of chemotherapeutic agents. *Seminars in Oncology* 33:139-143, 2006.
- 2) Swain SM, et al.: Congestive Heart Failure in Patients Treated with Doxorubicin. *Cancer* 97 (11): 2869-2879, 2003.
- 3) M Marty, et al.: Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-

based chemotherapy. *Annals of Oncology* 17:614-622, 2006.

- 4) George A Omura, et al.: Randomized Trial of Cyclophosphamide Plus Cisplatin With or Without Doxorubicin in Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 7 (4): 457-465, 1989.
- 5) A'Hern RP, et al.: Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 13:726-732, 1995.
- 6) Andreas du Bois, et al.: Addition of Epirubicin As a Third Drug to Carboplatin-Paclitaxel in First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Prospectively Randomized Gynecologic Cancer-Intergroup Trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Journal of Clinical Oncology* 24 (7): 1127-1135, 2006.
- 7) Randall ME, et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation vs chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 24:36-44, 2006.
- 8) R Maggi, et al.: Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British Journal of Cancer* 95:266-271, 2006.
- 9) Gini F Fleming, et al.: Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 22 (11): 2159-2166, 2004.

## 著者連絡先

(〒104-0045)  
東京都中央区築地5-1-1  
国立がんセンター中央病院乳癌・腫瘍内科  
西谷 仁

## オキシコドン

有賀悦子

国立国際医療センター戸山病院 緩和ケア科

## 要 旨

がん性疼痛に用いるオピオイドの一つ、オキシコドンは、 $\mu$ 受容体作動薬である。CYP2D6とCYP3A4で肝代謝を受けるが、生物学的利用率は60～87%と高い。副作用は、他のオピオイドとはほぼ同様で、特有のものはない。骨痛や神経障害性疼痛に有効な鎮痛を認めることがあり、等力価換算比を用いたオピオイド・ローテーションで予想を超えた過不足を生じる可能性がある。腎や肝機能障害、薬物の相互作用などが問題となることはほとんどなく、安全に用いることができるが、複数の要因が重なった場合、何らかの臨床的变化を来す可能性があるため、注意を要する。  
(ペインクリニック 29: 877-888, 2008)

キーワード: オピオイド, がん性疼痛, オキシコドン

## はじめに

オキシコドンは、1916年に天然アルカロイドのテバインから誘導された半合成オピオイドである。一世紀近い歴史のあるこのオピオイドは、当初は非オピオイドとの配合剤として、主にドイツで急性疼痛に投与されていた。

鎮痛作用は、 $\mu$ オピオイド受容体を介して発現していると考えられている<sup>1)</sup>。ラットの実験から $\kappa$ オピオイド受容体に結合をすとの報告<sup>2)</sup>もある。対象動物や実験手法の吟味から、現在は、オキシコドンは、モルヒネと異なった $\mu$ 受容体サブタイプを介して薬理作用が発現しているのではないかと考えられている。オピオイド受容体にはこの $\mu$ 受容体以外には、 $\delta$ 受容体や $\kappa$ 受容体が知られているが、 $\delta$ 受容体は精神依存に、 $\kappa$ 受容体は拒薬につながる嫌悪感に関与していることが示唆されており、鎮痛作用

が、主に $\mu$ 受容体を介するという事は臨床的に意義深い。

オキシコドンの $\mu$ 受容体への結合親和性は、モルヒネやメサドンより弱い<sup>3)</sup>。親和性の強弱は、ブプレノルフィンとモルヒネとの併用療法が推奨されないことと同様に、モルヒネとオキシコドンとの併用療法が、臨床的に影響する可能性を否定できない。この2薬の徐放剤を併用することについて、積極的な推奨は行っていない。一方、フェンタニル貼付剤とモルヒネ、または、フェンタニル貼付剤とオキシコドンの徐放剤の定時併用は、臨床現場では散見されるが、その是非についての方向性を見出すほどの症例数や結果を得ていないのが現状である。

脂溶性については、フェンタニルよりも有意に低く、オキシコドンとモルヒネの分離係数は0.7と0.5<sup>4)</sup>であり、蛋白質結合率は、オキシコドンが44～46%、モルヒネは38%であった<sup>4)</sup>。

〈Special Article〉 Opioid rotation : basic research and clinical study

Oxycodone

Etsuko Aruga

Department of Palliative Care, International Medical Center of Japan

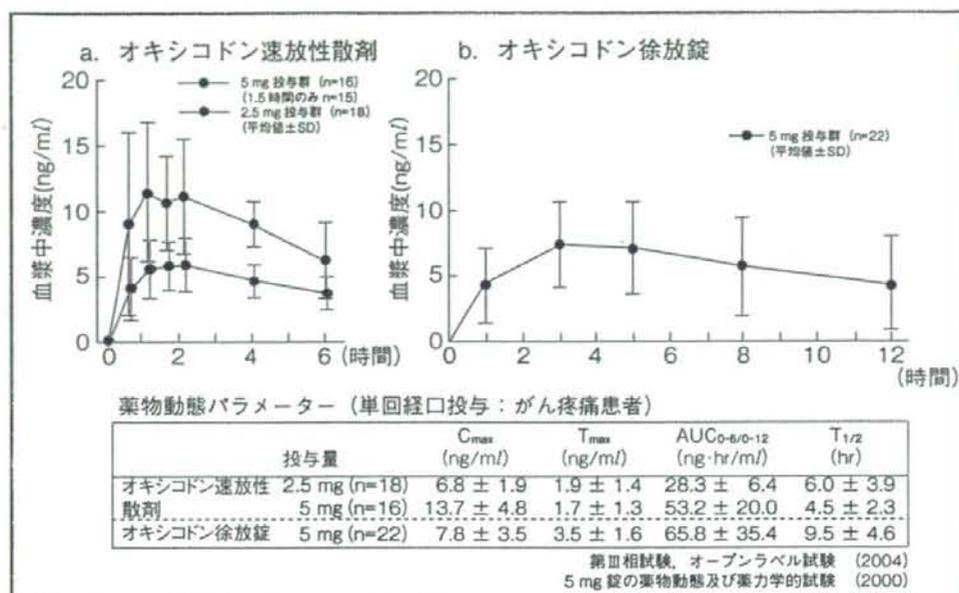


図1 オキシコドン速放性散剤, オキシコドン徐放錠の食後単回投与時の血漿中オキシコドン濃度

### 1. オキシコドン徐放錠とオキシコドン速放性散剤

オキシコドンの徐放錠と速放性散剤は、ともに投与から1~1.5日以内に血漿中濃度は定常状態に近づく。吸収によるばらつきが小さく、オキシコドン徐放錠の溶出はpH非依存性であり、食事摂取の有無に関わらず、安定した最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) と最大血中濃度到達時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) を認めた<sup>5)</sup>。

オキシコドン徐放錠とオキシコドン速放性散剤の単回経口投与時の薬物動態について図1に示した。また、オピオイド感受性の高いがん疼痛患者20症例を対象に、オキシコドン徐放錠5mg単回投与時の薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) の相関を12時間観察した成績 (PK/PD試験) では、投与1時間以内に有意な疼痛強度の改善が認められた (図2)。

高用量の錠剤と低用量の複数の錠剤を同用量で投与した場合、治療成績に差は生じず、 $C_{max}$  は2~4時間半、 $C_{max}/C_{min}$  比は1.8 (モルヒネは2.7) であった ( $C_{min}$ : 最小血中濃度)。日本人健康成人男性にオキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠を単回投与して薬物動態を測定した成績では、血中濃度の推移はオキシコドン徐放錠の方が安定しており、消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) も約2倍延長していた (図3)。反復投与下でも、同様に、モルヒネより変動が有意に少なく、12時間ごとの投与で鎮痛効果が維持されている。また、これは、がん、非がん性疼痛によらず、一定している<sup>5)</sup>と報告されている。60歳以上では、血漿濃度は15%上昇し、女性は体重調整後の比較で男性より平均で最大25%上昇していた。高齢者、女性に有意な有害事象は認められなかった。

図4は、タイトレーションやレスキュードーズで用いられるオキシコドン速放性散剤と、モ

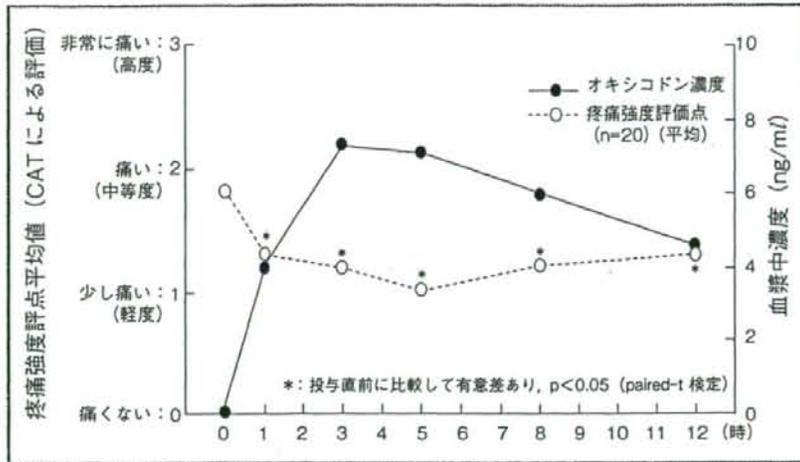


図2 オキシコドン徐放錠のPK/PD試験

対象：がん疼痛患者 20 症例 (20 歳以上)  
 方法：オキシコドン徐放錠を 1 回 5 mg 投与し、血漿中オキシコドン濃度と疼痛強度を経時的に測定した。  
 測定法：血漿中濃度：HPLC、疼痛強度評価点：CAT による評価  
 オピオイドナインのがん疼痛患者 20 症例を対象に、オキシコドン徐放錠 5 mg 単回投与時の薬物動態と薬力学の相関を 12 時間観察した成績 (PK/PD 試験) では、投与 1 時間以内に有意な疼痛強度の改善が認められた

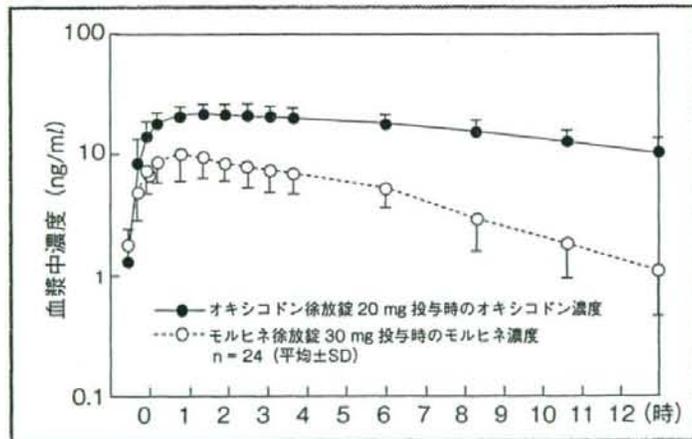


図3 オキシコドン徐放錠とモルヒネ徐放錠の血漿中濃度比較

対象：健康成人男性 24 症例  
 方法：同一被験者にオキシコドン徐放錠 20 mg、モルヒネ徐放錠 30 mg を空腹時単回経口投与し、血漿中濃度を測定した。  
 測定法：LC/MS/MS

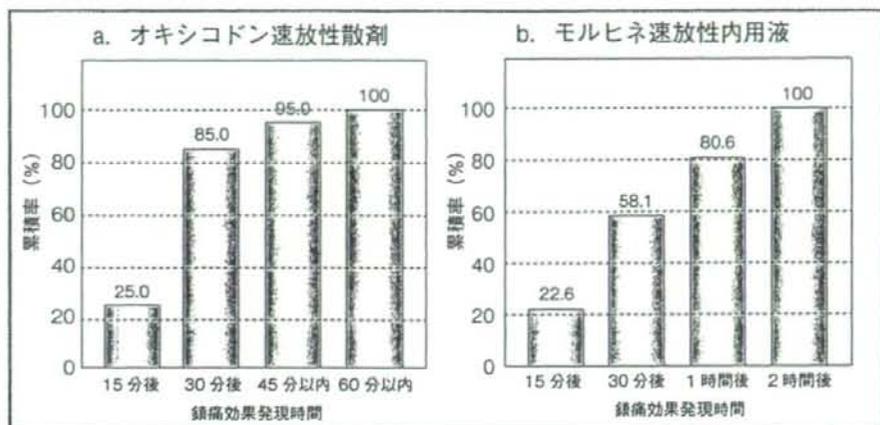


図4 オピオイド製剤のレスキュードーズ投与後の鎮痛効果発現時間  
(文献6より引用改変)

- a: オキシコドン徐放錠定時投与中にオキシコドン速放性散剤のレスキュードーズが使用された20症例での鎮痛効果発現時間。  
b: 硫酸モルヒネ徐放錠定時投与中にモルヒネ速放性内用液のレスキュードーズが使用された40症例中、有効性が確認された31症例での鎮痛効果発現時間

ルヒネ速放性内用液の鎮痛効果発現時間の比較である。オキシコドン速放性散剤は、30分以内に85%の患者で効果が認められた。モルヒネ速放性内用液は、臨床現場では大半の患者は15分以内に効果を感じると表現することが多いのであるが、檀ら<sup>6)</sup>の報告では図4に示すとおりであった。

臨床上的有用性として、オキシコドンは強オピオイドであるが、低用量規格(5mg錠)を用いることで、弱オピオイドが適応とされる中等度の疼痛にも早期から導入することができる。オキシコドンの最少1日量10mgはモルヒネ15mg、リン酸コデイン90~150mgに相当する。一般的に、オキシコドン10mgは鎮咳目的にコデインを処方するより、やや多い程度のオピオイドであることを説明すると、処方に躊躇が少なくなる印象を受けている。

## 2. 代謝

上部小腸で吸収された薬物は、門脈から肝臓

に運ばれ、一部肝代謝を受けるが、この時、代謝を受けず、未変化体として大循環に入る割合を生物学的利用率(bioavailability)といい、オキシコドンは60~87%がそれに相当し、モルヒネの20~25%に比較すると高いのが特徴である。

30~40%は初回に通過する肝臓で代謝を受けるが、チトクロームP450(CYP)2D6経路の代謝によって産生されるオキシモルフォンは活性を有し、モルヒネの8.7~14倍の鎮痛効果を持つ<sup>7)</sup>。ただし、血中には1~数%程度しか存在せず、再度、肝で代謝を受ける。CYP2D6阻害作用を持つキニジンとオキシコドンを併用したところ、オキシモルフォン濃度は低下したにも関わらず、除痛レベルは変化しなかった<sup>8)</sup>。また、代謝物であるノルオキシコドンは、CYP3A4の代謝経路で産生されるが、これは活性を持たず<sup>9)</sup>、臨床的な影響はないといわれている(図5)。これらのことから、オキシコドンの鎮痛効果は代謝物オキシモルフォンやノルオキシコドンの血中濃度より、オキシコドン

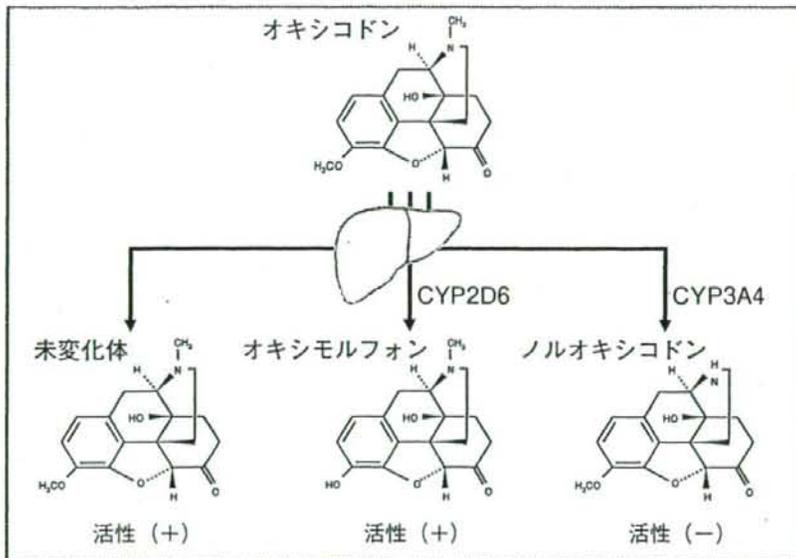


図5 オキシコドンの代謝経路 (文献10より引用改変)

表1 オキシコドン代謝に関与する CYP 阻害薬 (食品)

シトクローム P450 分子種	阻 害 薬
CYP2D6	キニジン, プロパフェノン, ハロペリドール, クロルプロマジン, シメチジン*, アミオダロン, ジルチアゼム, SSRI (セルトラリン*, パロキセチン, フルボキサミン*, フルオキセチン), 三環系抗うつ薬 (アミトリプテン, イミプラミン, クロミプラミン), 大黃*
CYP3A4	アゾール系抗真菌薬, マクロライド系抗生物質, シメチジン*, 女性ホルモン (エチニルエストラジオール), グナゾール, プロモクリプテン, SSRI (セルトラリン*, フルボキサミン*, HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビル, サキナビルなど), 大黃*, グレープフルーツ**

\* : 2D6, 3A4 同時に両者を阻害する薬物. \*\* : 食品, 薬物ではないが阻害作用がある

未変化体の血中濃度に関連すると考えられている。

緩和領域でも併用することのある CYP2D6 と CYP3A4 の阻害薬を表 1 に示した。これらを併用する場合、代謝が阻害され、オキシコドンの血中濃度が上昇する可能性がある。グレープフルーツは薬物ではないが、阻害作用を持つことが知られている。オピオイドは、疼痛に合わせて、有効限界なく増量を行っていく薬物で

あることから、多少の血中濃度の上昇は問題にならないと思われるが、CYP2D6 阻害薬と CYP3A4 の阻害薬を同時に併用開始する場合や、シメチジンなどの CYP2D6 と CYP3A4 を同時に阻害する薬物との併用は十分に注意をすべきである。実際、筆者らは、CYP3A4 阻害薬のリトナビルと CYP2D4 阻害薬であるパロキセチンを内服している患者に、オキシコドン速放性散剤 5mg/日から開始し、眠気に注意し

ながら増量して30mg/日を維持量としたが、その3日目に呼吸の減弱を経験した。

一方、CYP3A4を誘導し代謝を促進する可能性があるものには、リファンピシン、カルバマゼピン、デキサメタゾンとハーブのセントジョーンズワーズなどがあり、これらとの併用は非活性代謝産物のノルオキシコドンへの代謝を促進する可能性があるため、疼痛の悪化を引き起こす可能性を否定できない。

### 3. 肝障害下でのオキシコドン

Kaikoら<sup>11)</sup>は、オキシコドン徐放錠20mg単回投与試験で、肝機能障害下での血漿中オキシコドン濃度を肝機能正常者と比較すると、 $C_{max}$ は40%、AUCは90%増大し、 $T_{1/2}$ は2時間延長、血漿中オキシコドン濃度の $C_{max}$ は15%、AUCは50%低下していると報告した。また、肝硬変患者に対する肝移植前後の薬物動態では、オキシコドン0.05mg静注で、移植前の $T_{1/2}$ は13.9時間、移植後は3.4時間であった<sup>12)</sup>。

筆者らは、肝機能障害に加え、門脈がほぼ完全に閉塞していると思われる胆道がん患者において、オキシコドン10mgで強い傾眠を呈した症例のコンサルテーションを受けたことがある。問題が一つであれば、オピオイドは大きな臨床的問題を生じることは少ないと考えているが、複数の要因が重なった時は予想を超えることも少なくないため、呼吸、意識状態、除痛程度において、十分な観察を行うべきである。

### 4. 腎障害下でのオキシコドン

Kaikoら<sup>13)</sup>は、腎機能障害者にオキシコドン徐放錠20mgを単回投与すると、 $C_{max}$ とAUCは腎機能正常者と比べて、それぞれ1.4倍、1.6倍上昇していたと報告している。一方、日本人におけるプロスペクティブ試験では、腎障害の

あるがん疼痛患者7症例にオキシコドン徐放錠の反復投与を行ったところ、単回投与試験とはほぼ同程度の2倍の上昇が認められているが、クレアチニンクリアランス値とオキシコドンおよびその代謝物の薬物動態パラメーターの間には有意な相関は認められなかった<sup>14)</sup>。

同試験における経口モルヒネでは、鎮静、鎮痛、呼吸抑制等の作用を持つ活性代謝産物M6-Gの血中濃度が、腎障害患者では5~6倍の上昇を認め、これは腎障害の重症度に相関していた<sup>14)</sup>。

これらのことから、オキシコドンは腎障害下において血中濃度の上昇を認めるが、臨床的には問題を呈することは少なくモルヒネより安全に投与することが可能と考えられる。

### 5. オピオイド・ローテーション

モルヒネとオキシコドンの等力価換算比は、3:2である<sup>15)</sup>。日本人のがん疼痛患者を対象としたプロスペクティブなオピオイド・ローテーションの有用性の検討では、経口モルヒネから経口オキシコドンへ切り替えた場合、副作用が軽減したことによって、オキシコドンの増量が1.7倍まで可能となり、その結果、疼痛コントロールの達成率は84%であったと報告されている<sup>16)</sup>。オピオイド・ローテーションについての詳細は他章を参照いただきたい。

### 6. 副作用（有害事象）

報告されているオキシコドンの副作用はオピオイドに共通のもので、オキシコドンに特異的な副作用は認められていない。投与期間中継続する便秘、開始時の嘔気・嘔吐、同じく開始時のめまい、掻痒感、眠気などが挙げられる(表2)。

せん妄の発生率は、モルヒネよりオキシコドンの方が低く、これは3-hydroxy系の代謝産

表2 オキシコドン徐放錠の副作用発現状況 (承認時の成績)

安全性評価対象症例数	302例
副作用発現症例数	231例 (76.5%)
主な副作用 (延べ数)	
眠気	160例 (53.0%)
便秘	116例 (38.4%)
嘔気	116例 (38.4%)
嘔吐	56例 (18.5%)
食欲不振	12例 (4.0%)
めまい	10例 (3.3%)
掻痒感	10例 (3.3%)

承認時における安全性評価対象例 302 症例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 231 症例 (76.5%) に認められた。

※臨床試験において副作用対策が十分ではない症例が混在していたことが副作用の発現例数、発現率に影響していた可能性が考えられる。

物の活性に差があるからだと考えられている。掻痒感とそれに伴う擦過傷は、オキシコドンの方が少なく、これは肥満細胞からのヒスタミン放出が少ないためと考えられる。

われわれは、モルヒネによる掻痒感を伴った皮疹に対し、オキシコドンへオピオイド・ローテーションを行ったところ、5日間で症状が消失した脳腫瘍の女性患者を経験している。

オピオイド開始時の催吐作用は、i) 化学受容器引金帯 (CTZ) のドパミン受容体を介したものの、ii) 前庭神経刺激、iii) オピオイド抗コリン作用で引き起こされる胃内容物停留による末梢迷走神経刺激と考えられている。

オキシコドンは、モルヒネに比較して催吐作用が軽い傾向にある。モルヒネでは、鎮痛効果 1 の血中濃度に対し、嘔気・嘔吐は 0.1 で認められ<sup>16)</sup>、オキシコドンでは、嘔気・嘔吐は 0.7 程度で認められる<sup>17)</sup>との動物実験の報告がある。いずれのオピオイドも、嘔気・嘔吐は除痛に至る前の血中濃度が低い時点で生じることが動物実験で示されていることから、制吐剤の前投与が副作用コントロールや制吐剤併用期間の短縮につながると推測される。前述の催吐作用では i)、ii) は耐性を持つことから、数日から 1、2 週間で嘔気・嘔吐は消失する。しかし、

これら嘔気・嘔吐症状は、オピオイドの拒薬につながる副作用でもあることから、中枢移行のある制吐剤の前投与や抗ヒスタミン薬の併用が有用である。われわれは、日常診療において、オキシコドン開始時には、プロクロルペラジンを数時間から 1 時間前程度に内服してもらい、以後は基本的には頓用使用、病態によって嘔吐しやすい状態にあると判断した時は 3 日間程度の継続投与としている。

オピオイドの投与期間中継続する副作用は、便秘である。オピオイド開始後、1 週間以上経過して嘔気・嘔吐を認める場合、がん治療の新たな開始や代謝異常がなければ、まず便秘の診断を行うことが重要である。また、複数の要因が考えられる場合においても、便秘の治療を併行することによって、より短期間に嘔気・嘔吐の改善につながることを経験している。例えば、高アンモニア血症による嘔気・嘔吐の場合、排便をコントロールすることは、アンモニア値を低下させることにつながるといったケースを指す。

フェンタニルは、低用量の場合は、便秘が軽微な印象があるが、徐々に用量依存的に便秘に傾いていく。一方、モルヒネとオキシコドンは、開始時に便秘が出現し、同時に下剤の投与を必

表3 神経障害性疼痛患者を対象とした各種薬物のプラセボ比較試験における NNT 比較  
(文献 22 より引用一部改変)

被験薬	対象疾患	NNT	出典
オキシコドン徐放錠	PDN	2.6	Watson CPN, et al : Pain 105 : 71, 2003
オキシコドン徐放錠	PHN	2.5	Watson CPN, et al : Neurology 50 : 1837, 1998
トラマドール	PDN	3.1	Harati Y, et al : Neurology 50 : 1842, 1998
三環系抗うつ薬	PDN	3.5	Collins SL, et al : J Pain Symptom Manage 20 : 449, 2000
抗けいれん薬	PDN	2.7	Collins SL, et al : J Pain Symptom Manage 20 : 449, 2000
カルバマゼピン	PDN	2.3	Rull JA, et al : Diabetologia 5 : 215, 1969
フェニトイン	PDN	2.1	Chadda VS, et al : J Assoc Physicians India 26 : 403, 1978
ガバペンチン	PDN	3.8	Backonja M, et al : J Am Med Assoc 280, 1831 (1998)
ガバペンチン	PHN	5.0	Rice AS, et al : Pain 94 : 215, 2001

NNT : the number needed to treat (治療必要数), PDN : Painful diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー), PHN : Postherpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)

※オキシコドン徐放錠を用いた比較試験の NNT は抗けいれん薬, 抗うつ薬に劣らなかった。

要とする。この便秘の発生頻度はほぼ同程度であるが、下剤の反応は異なるような感覚を臨床現場では持っている。これは、骨痛や神経障害性疼痛を伴った患者に積極的にオキシコドンを投与しているため、病態からすでに生じている便秘が、下剤の反応を変化させているためと考えているが、オピオイド間に便秘発生機序に差があるならば、さらに患者個々に合わせた薬物の選択が行えるため、基礎的な結果に今後注目していきたいと思っている。

## 7. 疼痛の違いによる除痛効果の差異

オピオイドは、神経障害性疼痛や骨痛などに対して、十分な効果を得ることが難しいと捉えられることが多い。臨床的には、非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛補助薬、ステロイド薬、ビスホスホネート系薬物などの全身投与による薬物治療、ブロック等の局所的薬物治療、放射線治療、低周波レーザー等の非薬物的な治療の併用を組み合わせ、除痛を図っていく。

しかしながら、難治性のこのような疼痛に対して、オピオイドは少しずつ効果発現に差を生じており、単なる増量の対応しかないのではな

く、細かな使い分けや適切な時期のオピオイド・ローテーションなど、患者個々の病態に応じたオピオイドの使い分けが求められるのではないかと考えている。

### 1) 神経障害性疼痛

非がん性疾患による神経障害性疼痛に対するオキシコドンの有用性が複数報告されている。糖尿病性ニューロパチー<sup>18,19)</sup>、Varicella zoster 感染による急性痛とヘルペス後神経痛<sup>20)</sup>に対するオキシコドンの有効性、また、糖尿病性ニューロパチーにおけるオキシコドン徐放錠とガバペンチンの併用がガバペンチン単独療法よりも優れていた<sup>21)</sup>と報告している。

糖尿病性ニューロパチーとヘルペス後神経痛におけるオキシコドンの有効性は、鎮痛補助薬の抗けいれん薬、抗うつ薬に劣らなかったことを治療必要数 (NNT) の数値で表 3<sup>22)</sup>に一覧で示している。

個人的な経験の範囲でしかなく、エビデンスには欠けることを明記した上で、神経障害性疼痛に対するオピオイドの差としては、“モルヒネは比較的効果が弱い、オキシコドンは強くはないが効果がある、フェンタニルは開始時は効

表4 骨疼痛に対するオキシコドンの有効性

症例	患者背景	前投薬オピオイド (投与量)	等鎮痛用量換算での オキシコドン徐放錠対応量	実際に疼痛緩和が得られた オキシコドン徐放錠投与量
1	40代, 男性 悪性リンパ腫	経口モルヒネ (150mg/日)	100mg/日	40mg/日
2	50代, 女性 悪性骨髄腫	フェンタニル貼付剤 (7.5mg/3日)	120mg/日*	40mg/日
3	50代, 女性 大腸がん	フェンタニル貼付剤 (2.5mg/3日)	40mg/日*	10mg/日
4	60代, 男性 肝臓がん	経口モルヒネ (360mg/日)	240mg/日	80mg/日

\*: フェンタニル貼付剤と経口モルヒネの効力比を100:1に設定してオキシコドン錠の等鎮痛用量を計算

果があるが、次第に減弱することが少なくない”といった印象を日常診療の中で受ける。

血中遊離薬物濃度を一定にすると、脳内遊離オキシコドン濃度は、モルヒネの6倍高値を示すという報告がある<sup>23)</sup>。これは鎮痛効力に相関しており、血液脳関門の透過性の差は、オピオイド間において鎮痛効果に差があることの理由の一つとも考えられる。

また、神経障害性疼痛下では、モルヒネの活性代謝物 morphine-6-glucuronide (M-6-G) に感受性が高いμオピオイド受容体サブタイプの機能が特異的に低下しており、それがモルヒネの鎮痛効果減弱の一因となっている可能性が示唆されている<sup>24)</sup>。一方、代謝産物であるオキシモルフォンは血中に微量にしか存在しないこと、ノルオキシコドンは非活性であることから、オキシコドンは代謝産物の影響が少ない薬物である。このことが、複数の種類の疼痛に対しても、比較的安定した除痛につながると現段階では考えられている。他の章を参照いただきたい。

## 2) オピオイド・ローテーションからみる オピオイドの除痛効果の差異

オピオイド・ローテーションは、標準となっている等力価換算のまま、臨床現場で切り替え

を行うと、計算どおりではない事例を複数経験する。フェンタニル貼付剤からオキシコドンへの切り替えを行った例で、33%~75%の切り替え量で除痛が可能となった症例報告がなされている<sup>25)</sup>。

また、われわれも、転移性骨腫瘍の骨折3症例、骨痛1症例に対し、オキシコドンが著効し、切り替え時に著明な眠気を呈した症例を経験した。オピオイド・ローテーションに際して、フェンタニル貼付剤からオキシコドンへは等鎮痛用量の25~30%、モルヒネからオキシコドンへは33~40%の用量で良好な疼痛緩和が得られた(表4)。

表4の症例4について、オピオイド・ローテーション時の経過表を図6に提示した<sup>26)</sup>。前後2週間は、全身投与薬、疼痛部位に対する局所治療は行っていない状態で、モルヒネ経口剤360mgからオキシコドン徐放錠への切り替えを行った。モルヒネ:オキシコドンを3:2で換算すると、オキシコドンの対応量は240mgとなるが、切り替え目標量を50%減量し、120mgと設定した。しかしながら、眠気を生じたため、80mgへさらに減量を行った。

オキシコドンは、がん性疼痛に対してモルヒネやフェンタニルと異なる鎮痛プロファイルを示すことが基礎実験で示唆されており、実際の

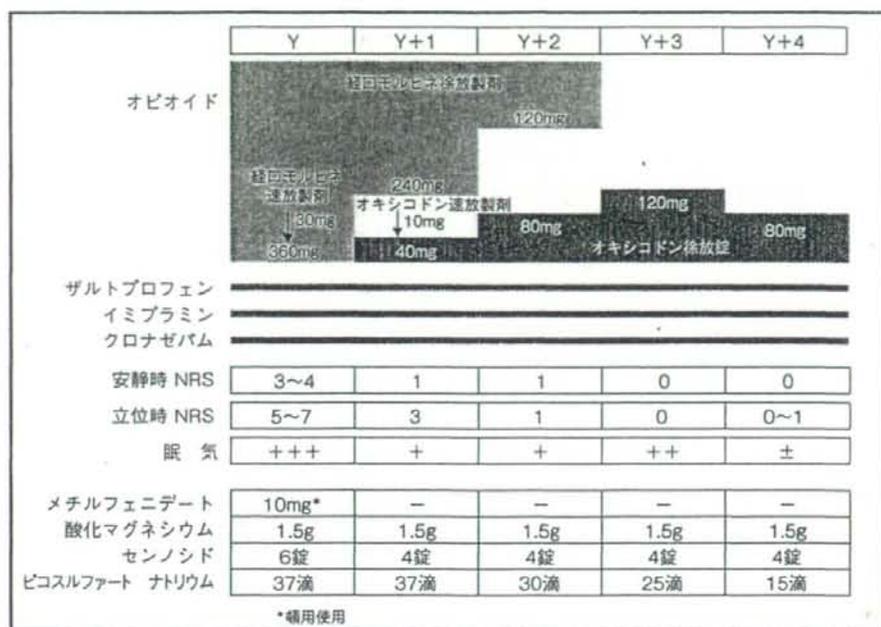


図6 症例4の経過 (文献26より引用、一部改変)

臨床でもそれを裏つけるような事例を経験している。患者の痛みに対して何らかのオピオイドを導入するという姿勢から、疼痛の病態生理によるオピオイドの選択や切り替えを検討する方向に変わって行きつつある。

## 8. ゴースト・ピル

オキシコドン徐放錠を服用した患者から、「錠剤がそのまま便中に出てきた。印字もそのまま、もともとの錠剤の色も残っているが、薬は効いていないのではないか」という質問をもらうことがある。人工肛門や水様性便の場合が多い。このような場合、薬物は吸収され、その抜け殻が体外に排泄されているので薬物の吸収、薬効に問題はない<sup>27)</sup>。

## おわりに

オピオイドを用いた症状緩和の目標は、単に良好な除痛にとどまらず、患者のQOLの改善や維持を目指している。疼痛下にある患者の側坐核はドパミンが減少し、枯渇している状況にあるが、オピオイドを投与するとドパミンは正常化する。

数年前、側坐核はやる気中枢であることが社会的にも興味の対象になったことがある<sup>28)</sup>。側坐核は中々発火することができず、やる気は起こりづらいこと、そのやる気の素はドパミンであり、報酬効果等により増加することが振寄せた。よくよく考えてみると、痛みがあると何もやる気が起きないというのは、中枢病態的にも説明がつくことが理解できる。オピオイドを使うと、物事に対する興味や活動度が上がるのは、単なる除痛の結果ではなく、脳内の正常化ともいえる。

50代の大腸がんの女性患者で、うつ傾向にあったため、心理支援と疼痛評価を目的とした診療依頼を受けたことがある。うつのクライテリアには当てはまらず、まずは除痛を行うことを話し合い、初回診察時にオキシコドン徐放錠を開始した。2週間後の外来で、その変化に家族も本人も医療者も驚いた。家事、会話時間の延長、心地よさの増大、新たなことを考えることができるようになり、困難なことを話合うことに取り組もうとしていた。その結果、治療を受け入れ、在宅期間と予後の延長が可能となった<sup>26)</sup>。

この症例以来、オピオイドを単なる身体疼痛への鎮痛薬としてとらえるのではなく、包括的なQOL改善を目的とした薬物であることを強く認識した。今では、“痛みにオピオイドを投与しましょう”という説明から、“より良い生活をするために上手にオピオイドを投与しましょう”という説明に変わっている。

疼痛に対する鎮痛薬が不足している場合や投与開始が遅延した場合、患者が意識していない他の症状が出現していることがある。例えば、不眠、食欲不振、気持ちが落ち着かない、集中力が低下する、億劫だと感じる、死を意識するなどである。疼痛は、ヒトにとって、身体の異常サインであり、外敵からの防御であるため、心身ともに緊張状態に置かれることになる。これが長期間持続すると、疲労・倦怠につながり、疼痛は記憶される。疼痛緩和は、末期医療ではなく、病期に関わらず疼痛があれば開始すべき治療の一つである。がん治療がよりよい状態で継続されるためにも、疼痛緩和は二次的な症状が出現する前に、適切な時期に適切な量の鎮痛薬が開始されることが重要である。ここに早期からの緩和医療の意義があると考えている。

#### 文 献

- 1) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, et al: Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacology* 33: 1097-1112, 2008
- 2) Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S: Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 132: 289-300, 2007
- 3) Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, et al:  $\mu$  receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci* 48: 2165-2171, 1991
- 4) Poyhia R, Seppala T: Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 74: 23-27, 1994
- 5) Kaiko RF: オキシコンチン®錠の薬理学—その開発プロセス—. *緩和医療学* 7: 3-13, 2005
- 6) 檀健二郎, 武田文和, 平賀一陽: がん患者の疼痛治療における AN-982 (塩酸モルヒネ内用液剤) の臨床評価—第Ⅲ相臨床試験—. *Pain Research* 18: 91-103, 2003
- 7) Beaver WT, Feise GA: Comparisons of the analgesic effects of oral and intra-muscular oxymorphone and of intra-muscular oxymorphone and morphine in patients with cancer. *J Clin Pharmacol* 17: 186-198, 1977
- 8) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E: Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 64: 603-611, 1998
- 9) Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 59: 52-61, 1996
- 10) Reisine T, Pasternak G: グッドマン・ギルマン薬理書, 第9版, 上巻, 1992, 691-737
- 11) Kaiko RF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1 Pt 2): 166-174, 1997
- 12) Tallgren M, Olkkola KT, Seppala T: Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 61: 655-661, 1997
- 13) Kaiko R, Benziger D, Cheng C, et al: Clinical pharmacokinetics of controlled release oxycodone in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 59: 130, 1996
- 14) Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al: Opioid rotation from oral morphine to oral

- oxycodone in cancer patients with intolerable A adverse effects: an open-label trial. *Jan J Clinl Oncol* 38 : 296-304, 2008
- 15) 武田文和, 館野政也, 小山靖夫, 他: 患者の疼痛治療における S-8117 (塩酸オキシコドン徐放錠) と硫酸モルヒネ徐放錠との比較試験 - 第Ⅲ相臨床試験 -. *臨床医薬* 21 : 295-313, 2005
- 16) 矢島義識, 成田 年, 尾崎雅彦, 他: オキシコドンの薬理. *緩和医療学* 7 : 14-22, 2005
- 17) 伊藤久則, 成田 年, 中邨篤史, 他: オキシコドンの鎮痛効果発現用量に対する各や栗差王発現用量の比較. 第1回日本緩和医療薬学会年会要旨集 102, 2007
- 18) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 60 : 927-934, 2003
- 19) CP Watson, D Moulin, J Watt-Watson, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105 : 71-78, 2003
- 20) Niscola P, Perrotti AP, del Poeta G: Case reports: zoster pain in haematological malignancies: effective pain relief with oxycodone in patients unresponsive to other analgesic measures. *Herpes* 14 : 45-47, 2007
- 21) Hanna M, O'Brien C, Wilson MC: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* (in print)
- 22) Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105:71-78, 2003
- 23) Bostrom E: Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in in vivo potency between oxycodone and morphine. *Anesthesiology* 108 : 495-505, 2008
- 24) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, et al: Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacology* 33 : 1097-112, 2008
- 25) 坂下美彦: オピオイド・ローテーションにより疼痛コントロールが良好となった3症例. *ペインクリニック* 28 : 865-870, 2007
- 26) 有賀悦子: オキシコドンが患者の QOL 改善に効果的であった2症例. *がん患者と対症療法* 18:58-61, 2007
- 27) Anderson DT, Fritz KL, Muto JJ: Oxycodone<sup>®</sup>: the concept of a "Ghost pill" and the postmortem tissue distribution of oxycodone in 36 cases. *J Anal Toxicol* 26 : 448-459, 2002
- 28) 池谷裕二, 糸井重里: 海馬-脳は疲れない-. 東京, 新潮文庫, 2005

※ ※ ※

## ペインクリニックに関わる「がん対策基本法」

下山恵美<sup>1)</sup>

飯塚 亨<sup>2)</sup> 下山直人<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>帝京大学ちば総合医療センター麻酔科

<sup>2)</sup>国立がんセンター中央病院手術・緩和医療部

### 要 旨

がん対策基本法が施行され、特に基幹病院の中での緩和ケアの取り組みが変化していることを示した。その取り組みの中心となっているのは、痛みを治療する医療者であり、ペインクリニシャンがほとんどであった。施設・制度（治療の標準化、クリニカルパスの確立、緩和ケア業務の拡充）、医療連携（近隣医療機関とのネットワーク、院内がん治療センターとの連携、在宅医療との連携）、人材育成（緩和ケアスタッフ、コメディカルスタッフの育成、緩和ケア専門医の招聘）の向上が中心であった。これらにおけるペインクリニシャンの役割を述べた。

(ペインクリニック 30: 83-91, 2009)

キーワード：がん対策基本法、WHO方式、緩和ケアチーム、医療連携、緩和ケアの教育

### はじめに

1986年にWHO（世界保健機関）がん疼痛治療指針<sup>1)</sup>が発表されてから、わが国における緩和ケアの導入は少しずつ進み始め、現在に至っている。それ以前は、神経ブロック療法、放射線療法などが鎮痛法の中心であり、痛み治療の専門家がない病院ではがん患者の疼痛治療に難渋し、その当時の人々が持っていたがんの痛みに対する恐怖感、特にその時代に患者を看取った経験がある家族に取っては忘れがたいものとなっている場合が多い。WHO方式がん疼

痛治療は、モルヒネを中心とした治療法に対する偏見などによって普及が妨げられた時期もあるが、今や全国的に着実に広まっており、2006年4月には「がん対策基本法」<sup>2)</sup>も施行され、地域や施設を選ばずに科学的な知見に基づくがんの治療（痛みの治療）が行われることを目標とするようになった。そして、それを実現するために、施設間の連携、職種間の連携によって、よりよい緩和ケアを実践することが現在のがん疼痛治療の方向となっている。

本稿では、ペインクリニックに関わる「がん対策基本法」を解説する。

### 1. 「がん対策基本法」の要点

「がん対策基本法」<sup>2)</sup>は、基本的な施策として三節からなり（附1）、第一節はがんの予防および早期発見の推進、第二節はがん医療の化

(Seminar)

Basic act for countermeasures against cancer  
Megumi Shimoyama, et al  
Department of Anesthesiology, Teikyo University  
Chiba Medical Center

## 附1 がん対策基本法案

- 第一章 総則（第一条～第八条）
- 第二章 がん対策推進基本計画等（第九条～第十一条）
- 第三章 基本的施策
  - 第一節 がんの予防及び早期発見の推進（第十二条～第十三条）
  - 第二節 がん医療の均等化の促進等（第十四条～第十七条）
  - 第三節 研究の推進等（第十八条）
- 第四章 がん対策推進協議会（第十九条～第二十条）

## 附2 がん対策基本法案

- (基本理念)
- 第二条 がん対策は、次に掲げる事項を基本理念として行われなければならない。
- 一 がんの克服を目指し、がんに関する専門的、学際的又は総合的な研究を推進するとともに、がんの予防、診断、治療等に係る技術の向上その他の研究等の成果を普及し、活用し、及び発展させること。
  - 二 がん患者がその居住する地域にかかわらず等しく科学的知見に基づく適切ながんに係る医療（以下「がん医療」という。）を受けることができるようにすること。
  - 三 がん患者の置かれている状況に応じ、本人の意向を十分尊重してがんの治療方法等が選択されるようがん医療を提供する体制の整備がなされること。

の促進等、第三節は研究の促進からなっている。特にがんの痛みの治療に関しては第二節に集約されており、全国的に高い水準に押し上げるという意味での均等化が記されている。そして、基本理念の中には、「がん患者がその居住する地域にかかわらず、等しく科学的知見に基づく適切ながんに係る医療（以下「がん医療」という）を受けることができるようにすること」とも記されている（附2）。中でも第16条（附3）は痛みに関しては特に象徴的であり、「国及び地方公共団体は、1. がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること、2. 居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること、3. 医療従事者に対するがん患者の療養生活の質の維持向上に関する研修の機会を確保すること、4. その他のがん患者の療養生活の質の維持向上のために必要な施策を講ずるものとする」と記されている。がんの痛みを取る科学的な根拠を持った鎮痛法を、地域や施設を選ばずに行えるようにす

ること、教育を行うこと、などが強調されている（附4）。

以上を実践するために、特にペインクリニックにとって必要な点を以下に述べる。

### 2. 「がん対策基本法」によって 変化したこと

東京都の基幹病院で痛みの治療を担当する医療者を中心として設立された「がん疼痛マネジメントセミナー（18施設）」の代表者に対して行ったアンケート調査結果の一部（平成20年3月15日）を世話人会での承諾の下に述べる。

#### 1) がん対策基本法施行後の各施設における 取り組みの変化について

緩和ケアへの取り組みに大きな変化があったとする施設は23%で、一部に変化があったとする施設は41%であった。具体的な変化としては、院内組織整備の拡充として、腫瘍科の新設、放射線療法スタッフの増員、化学療法施行

### 附3 がん患者の療養生活の質の維持向上

第十六条 国及び地方公共団体は、

1. がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること、
2. 居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること、
3. 医療従事者に対するがん患者の療養生活の質の維持向上に関する研修の機会を確保すること、
4. その他のがん患者の療養生活の質の維持向上のために必要な施策を講ずるものとする。

### 附4 付帯決議 (2006. 6. 15)

十二、緩和ケアについては、がん患者の生活の質を確保するため、緩和ケアに関する専門的な知識及び技能を有する医療従事者の育成に努めるとともに、自宅や施設においても、適切な医療や緩和ケアを受けることができる体制の整備を進めること。

に関する体系化、緩和ケアチームの活動開始、がん拠点病院となったこと、がん治療センターの設立、などが挙げられた。また、緩和ケアチームの認知度が向上したこと、医療連携が強化されたとする施設もあり、文部科学省関連では、「がんプロフェッショナルプラン」の開始も関連して挙げられていた。

#### 2) 今後予定されている緩和ケアの取り組みに関して

これから取り組む事項として、施設・制度(43%)、人材育成(35%)、医療連携(22%)が挙げられた。施設・制度の改善としては、治療の標準化、クリニカルパスの確立、緩和ケア業務の拡充、病棟単位での緩和ケア専門医師、看護師、薬剤師の配置、緩和ケア外来の開設、緩和ケア病棟の新設などが挙げられた。人材育成としては、緩和ケアスタッフの人材育成、教育期間としての研修生の受け入れ、患者さんへの情報提供、コメディカルスタッフの育成、緩和ケア専門医の招聘などが目標として掲げられた。医療連携に関しては、近隣医療機関とのネットワーク、院内がん治療センターとの連携、在宅医療との連携を充実化させるといった目標が挙げられた。

#### 3) 緩和ケアへの積極的な取り組みで留意されている事項

緩和ケアへの取り組みで特に留意されている事項は、患者への対応(59%)、院内の医療連携(29%)、院外との医療連携(12%)という結果であった。

患者への対応としては、緩和ケアに入れない患者への対応、緩和ケア科への入院待ち患者への対応、緩和ケア科への緊急入院への対応、緩和ケア回診のあり方、患者の死生観の把握、患者と主治医の信頼関係の維持、患者とのコミュニケーション、スクリーニング、1診療科として治療にあたることなど、治療者サイドではなく患者サイドを中心とした取り組みが挙げられていた。

医療連携に関しては、院内、院外を含め、主治医、看護師緩和ケアチーム相互の連絡の徹底、コンサルティング型であること、主治医とのチームワークへの留意、他医療機関との医療連携、多職種間との同じ目線での連携、院内外のニーズの把握と協調性の重視、依頼科との連携が挙げられていた。

以上、東京都のがん診療連携病院を中心とした施設でのアンケート結果の一部を列挙したが、「がん対策基本法」の施行によって、基幹病院における緩和ケアは1年半の間に大きく変