

表2 WCRF/AICRによる食事、栄養、身体活動と乳がん（閉経後）

	リスクを減少させるもの	リスクを上昇させるもの
Convincing (確実)	授乳	アルコール摂取 体脂肪(肥満) 成人期の身長 ^{a)}
Probable (ほぼ確実)	身体活動 ^{b)}	腹部の脂肪 成人期の体重の増加
Limited-suggestive (可能性あり)		総食物脂肪
Limited-no conclusion (証拠不十分)	穀類と穀類製品、食物繊維、芋類、野菜、果物、マメ科の食物(マメ類)、大豆と大豆製品、肉、鶏肉、魚、卵、牛乳と乳製品、脂質、植物性脂肪、脂肪酸組成、コレステロール、砂糖(スクロース)、糖類を含む食品と飲み物、コーヒー、紅茶、炭水化物、でんぷん、グリセミックインデックス(GI)、プロテイン、ビタミンA、リボフラビン、ビタミンB6、葉酸、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、カルシウム、鉄分、セレン、カロテノイド、イソフラボン、ジクロロジフェニルジクロロエチレン(DDE)、ジヒドロジフェニルトリクロロエタン(DDT)、ディルドリン、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロロシクロヘキサン、トランス-ノナクロル、ポリ塩化ビフェニル類(PCB)、食事パターン、文化的に規定される食事、出生時体重、出生時身長、エネルギー摂取、母乳で育てられること	
Substantial effects on risk unlikely (大きな関連なし)	特定されるものはない	

a) 成人期の身長はがんのリスクに直接影響するものはおそらくない。成人期の身長は、受胎前から成人までの成長期間における、成長に影響する遺伝的、環境的、ホルモンの、栄養的な要因のマーカーである。
b) すべての身体活動: 仕事、家事、移動、余暇

出典: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.

<http://www.dietandcancerreport.org/> (Accessed October 12, 2008)

わず、すべての年齢において「確実 (Convincing)」である。

2) 食事・栄養

食事に関して確立されたリスクファクターは、現在のところアルコール摂取のみである。アルコール摂取が乳がんのリスクファクターであることは、閉経前後を問わずすべての年齢において「確実」である。穀類や食物繊維、野菜と果物、大豆、乳製品、脂質、糖類、ビタミン、イソフラボンなどが注目され、乳がんとの関連が検討されてきたが、これらに関しては「証拠不十分 (Limited-no conclusion)」である。総食物脂肪については、閉経後乳がんのリスクであることが「可能性あり」とされている。

3) 体格

成人期の身長の高さが乳がんのリスクになることは、閉経後乳がんにおいては「確実」、閉経前乳がんにおいても「ほぼ確実 (Probable)」である。

出生時の高体重が、閉経前乳がんのリスクであることは「ほぼ確実」である。

体脂肪(肥満)が閉経後乳がんのリスクであることは「確実」であり、腹部の脂肪も「ほぼ確実」である。一方

で、体脂肪(肥満)が、閉経前乳がんにおいては予防的な効果をもつことも「ほぼ確実」である。

4) 身体活動

身体活動量が多いと乳がんリスクが低減することは、閉経後乳がんに対しては「ほぼ確実」であり、閉経前乳がんに対しては「可能性あり (Limited-suggestive)」である。身体活動については、月経・排卵周期や内因性ホルモンレベルへの影響を介したメカニズムも考えられているが、身体活動を行うことによって体脂肪の増加や体重の増加、閉経後の肥満が予防され、結果として乳がんのリスク低下に関連していると考えられている。

5) その他

報告書では、食事、栄養、身体活動が中心となっているため、エビデンスレベルの判定が行われていないリスクファクターが存在する。それらについては、表として示されていないが、本文中には、その他の確立されたリスクファクターとして紹介されている。これらについては、閉経前乳がんと閉経後乳がんは分けられていない。

① 遺伝的素因

乳がんの4~9%は遺伝性であり、BRCA1またはBRCA2 遺伝子の生殖細胞性変異によって生じている。

表3 現状において日本人に推奨できるがん予防法

・たばこは吸わない。他人のたばこの煙を可能な限り避ける。
・適度な飲酒。具体的には、1日あたりエタノール量に換算して約23g以内。 飲まない人・飲めない人は無理に飲まない。
・食事は偏らずバランスよく。 塩蔵食品・食塩の摂取は最小限。具体的には、食塩として1日10グラム未満、特に、塩分濃度が10%程度の高塩分食品は、週に1回以内。 野菜・果物不足にならない。例えば、野菜は毎食、果物は毎日食べて、少なくとも一日400gとる。 熱い飲食物、保存・加工肉の摂取は控える。
・定期的な運動の継続。例えば、ほぼ毎日合計60分程度の歩行などの適度な運動、週に1回程度は汗をかくような運動。
・成人期での体重を維持（太り過ぎない、やせ過ぎない）。具体的には、中年期男性のBMIで27を超さない、21を下まわらない。 中年期女性では、25を超さない、19を下まわらない。
・肝炎ウイルス感染の有無を知り、感染している場合は、その治療の措置をとる。 がんを引き起こすウイルスへの感染を予防する。

出典:厚生労働省研究班「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」

http://epi.ncc.go.jp/can_prev/preventive_measures.html (Accessed October 12, 2008)

② ライフイベント

初経年齢が早いこと、自然閉経年齢が遅いこと、出産経験がないこと、初産年齢が遅い(30歳以上)ことはすべて乳がんのリスクファクターと考えられている。これらは、内因性エストロゲンに曝露されている期間が長いことを意味している。乳がんの発生や増殖には女性ホルモンであるエストロゲンが重要な働きをしており、月経や妊娠に関連する要因がホルモンレベルに影響して、乳がん発症のリスクを高めると考えられる。また逆に、初経年齢の遅さ、自然閉経年齢の早さ、出産経験があること、初産年齢の早さは乳がんに対して予防的な効果をもつ。

③ 放射線

엑스線など、医療で用いられる電離放射線への曝露は、低線量であっても乳がんのリスクファクターである。特に、思春期における曝露はリスクを高める。

④ 薬物

ホルモン補充療法は乳がんのリスクファクターである。また、経口避妊薬はエストロゲン単独、エストロゲンとプロゲステロンを併用した場合のいずれにおいても乳がんのリスクを高めるが、リスクは比較的小さい。これらは外因性ホルモンであり、月経や妊娠に関連する内因性ホルモンと同様に、乳がんのリスクを上昇させる。

3. 日本におけるエビデンス

日本人に関する乳がんリスクのエビデンスとしては、厚生労働省の科学研究費補助金・第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班が日本人を対象にした疫学研究のレビューを行っている。ここでは日本におけるエビデンスとして、研究

班の報告を紹介する。なお、研究の詳細については、研究班のサイト⁶⁾で参照できる。また、研究班では、World Health Organization (WHO, 世界保健機関)/Food and Agriculture Organization (FAO, 国際連合食糧農業機関)が2003年に発行した“Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases”の報告や、研究班で行った日本人を対象とするエビデンスの評価をもとに、「現状において日本人に推奨できるがん予防法」を提示している(表3)。これは、前述のWCRF/AICRによる“Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective”の報告も踏まえたものとなっている。

乳がんのリスクファクターについて、研究班の評価をまとめたものを表4に示す。なお、研究班の報告では、閉経前乳がんと閉経後乳がんのリスクファクターを分けずに合わせて評価している。

研究班の報告によると、授乳が乳がんのリスクを低下させることは「ほぼ確実」と判定されており、大豆は「可能性あり」と評価されている。また、喫煙がリスクを上昇させることは「可能性あり」である。飲酒、野菜、果物、緑茶、乳製品、脂肪、肉類、運動に関しては、「証拠不十分」とされている。

4. 乳がんリスクファクターに関する世界のエビデンスと日本のエビデンスとの比較

WCRF/AICRにより評価された世界のエビデンスと、厚生労働省研究班による日本のエビデンスとを比較すると、全般的に、日本人においては食事や栄養、身体活動と乳がんとの関連を示すエビデンスレベルが低い傾向がみられた。これには、日本人を対象とした研究はいまだ

表4 厚生労働省研究班による日本における食事、栄養、身体活動と乳がんとの関連

	リスクを減少させるもの	リスクを上昇させるもの
Convincing (確実)		
Probable (ほぼ確実)	授乳	
Limited-suggestive (可能性あり)	大豆	喫煙
Limited-no conclusion (証拠不十分)	飲酒、野菜、果物、緑茶、食物脂肪、肉類、乳製品、運動	
Substantial effects on risk unlikely (大きな関連なし)		

厚生労働省科学研究費補助金・第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」http://epi.ncc.go.jp/can_prev/ (Accessed October 12, 2008) をもとに作成した

に少なく、乳がんとの関連を判定するのに十分なエビデンスが得られていないことが理由として考えられる。また、肥満やアルコール摂取との関連が日本人では弱いことについては、日本人女性では肥満の人の割合や、飲酒習慣がある、あるいは大量に飲酒する人の割合が小さいため、対象集団内でのばらつきが小さいことが影響している可能性も考えられる。

大豆や大豆製品に多く含まれるイソフラボンはいん因性エストロゲンに対して抗エストロゲン作用をもつと考えられている。また大豆や大豆製品は日本では非常に多く食べられているが、欧米における摂取量は極めて少ない。これらのことから、日本人の乳がん罹患率は増加を続けているものの、欧米に比べると依然としてはるかに低いことの要因として、大豆や大豆製品と乳がんとの関連が注目されてきた。しかし、大豆については、肥満やアルコール摂取などとは逆に、WCRF/AICRの報告では閉経前乳がん、閉経後乳がんともに「証拠不十分」と判定されているが、厚生労働省研究班による判定では「可能性あり」とされている。これには、欧米では対象集団における大豆の摂取量が一律少なく、コホート内でのばらつきが小さいことが原因として考えられている。しかし、日本人を対象とした研究についても、一定の結論が得られているとは言えず、さらなる検討が必要である。

また、喫煙に関しては、WCRF/AICRの報告では扱われていないが、これまでに乳がんのリスク上昇と関連がみられた疫学研究は少ない。IARCの「IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking」でも、喫煙と乳がんとの関連を示唆する証拠はないと判定されている。また、受動喫煙についても、乳がんのリスク上昇との関連について一貫した結果は得

られていない⁷⁾。一方日本では、厚生労働省研究班のレビューの結果、「可能性あり」と判定されている。結果の違いが生じた理由については、関連する遺伝子型の分布の違いや、食事などの生活習慣の違いの影響が考えられているが、明確な理由は明らかになっていない。

日本人の乳がんは近年増加しており、予防対策の重要性も高まっている。乳がんのリスクファクターとして確立されているもののうち、遺伝や月経、妊娠など生理・生殖に関するものは、個人の努力でリスクを低減することはできないが、アルコール摂取や肥満、身体活動などは、予防に向けた努力が可能である。しかし、そのような要因に関して、現時点では、日本人に関するエビデンスは少ない。日本人の乳がん予防を考えるためにも、今後、日本人を対象とした研究の蓄積が待たれる。

また、がんサバイバーについては、食事や栄養、身体活動と、乳がんの再発などとの関連を検討する研究が、日本のみならず世界的にも不足している。そのため、WCRF/AICRの報告書でも明確な推奨も行われていない。アメリカを中心にいくつか乳がんサバイバーを対象とするコホート研究が開始されており、日本においても厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業による「生活習慣や支持療法等が乳がん患者のQOLに与える影響を調べる多目的コホート研究」をわれわれが開始した。がんサバイバーに有益な情報を提供するため、今後研究が蓄積されることが望まれる。

文 献

- 1) International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002. <http://www-dep.iarc.fr/> (Accessed October 12, 2008)
- 2) 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス. <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html> (Accessed October 12, 2008)

- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 人口動態統計.
 - 4) Katanoda K, and Qiu D: Cancer statistics digest. Comparison of time trends in female breast cancer incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV-VII. *Jpn J Clin Oncol* 37(8): 638-639, 2007.
 - 5) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007. <http://www.dietandcancerreport.org/> (Accessed October 12, 2008)
 - 6) 厚生労働省科学研究費補助金・第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」http://epi.ncc.go.jp/can_prev/ (Accessed October 12, 2008)
 - 7) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 83. Tobacco smoke and involuntary smoking 2004. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php/> (Accessed October 12, 2008)
-

特集

がん診療のガイドライン

疼痛緩和のガイドライン*

下山直人**

Key Words : cancer pain, strong opioids, WHO ladder, opioid rotation, side effects

はじめに

2007年にがん対策基本法が施行され、科学的な知見に基づく医療がどこでもできるようにすること、がんの疼痛に対して早期から対策を立てていくことが成文化された。これまで緩和医療は、ホスピス・緩和ケア病棟を中心にして普及されてきたことから、末期の医療と考えられることが多かったこともあり、経験に基づく治療が中心となってきたことは否めない。近年、多職種緩和ケアチームが形成されてきたこと、緩和医療が施行される場所も緩和ケア病棟のみでなく、一般病棟、地域の在宅医療に広がってきたことから、科学的な根拠に基づくガイドラインの必要性が高まっている。1986年にWHOがん疼痛治療指針¹⁾が発表されて以来、それをもとに現在でもがん疼痛治療ガイドラインが作成されている。日本ではがん疼痛ガイドラインとして、2000年に緩和医療学会で作成されたものが最初である²⁾。また、2005年に米国疼痛学会ががん疼痛ガイドラインを発表している³⁾。2006年に厚生労働省科学研究費補助金によって、がん疼痛ガイドライン作成班の報告書が提出され⁴⁾、ガイドライン作成のシステム作り、がん疼痛治療

法を項目別に分けたエビデンスレベル呈示が行われている。それをもとに、日本緩和医療学会によるがん疼痛治療ガイドラインの作成が2008年度をめどに行われている。厚生省研究班の報告書をもとに、がん疼痛ガイドラインを要約する。

がん疼痛ガイドライン

1. がんの痛みのメカニズムを知り、それに基づく治療を行う

(1) 痛みの原因

がんの痛みの原因には、①骨転移、消化管の閉塞、神経へのがんの浸潤など、がんの浸潤に伴う痛み(約60~80%)、②終末期のがんの進行に伴う、るい瘦や褥創の痛み(約40%)、③手術、化学、放射線などがんの治療に伴う痛み(約20%)、④既存の変形性関節症、帯状疱疹後神経痛など、がんの浸潤・治療に無関係な痛み(約10%)がある。がん患者の痛みはこれらの原因が重複して形成されるが、その比率は病気の時期やがん治療の介入によって変化するので定期的に痛みの原因評価を行うことが重要である。

(2) 痛みの種類

がんの痛みは、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類される。がんが増殖することにより、痛みを伝える末梢神経の自由終末にある痛みの受容器(侵害受容器)が刺激されて発生する痛み

* Guideline for the management of cancer pain.

** Naohito SHIMOYAMA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院手術・緩和医療部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Surgical operation and Palliative medicine division, National Cancer Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

を侵害受容性疼痛と呼ぶ。侵害受容性疼痛は、さらに体性痛と内臓痛に分類される。体性痛は皮膚や骨・筋肉などの深部体性組織への切る、刺すなどの機械的刺激が原因で発生する。骨転移の痛み、術後創部痛、筋膜や筋骨格の炎症や攣縮に伴う痛みなどがあげられる。局在の明瞭な持続痛が体動に伴って増強するのが痛みの特徴である。内臓痛は胸腹部内臓へのがんの浸潤、圧迫が原因で発生する。固形臓器(肝や腎など)の場合は被膜の急激な伸展、管腔臓器の場合は消化管内圧の上昇を起こすような圧迫や伸展によって痛みが発生する。局在の不明瞭で漠然としていることが痛みの特徴である。また、病巣から離れた皮膚や筋肉に関連痛と呼ばれる痛みが発生する。

神経障害性疼痛とは、がんの増殖に伴う神経の圧迫や浸潤、化学療法、手術に伴う末梢神経障害、放射線治療後の神経叢、脊髄障害などによって痛みの伝達路が障害されて発生する痛みである。鈍い、締めつけられるような、焼けるような持続痛(灼熱痛)や突発的に電気が走るような痛みが特徴的である。痛みのある領域の皮膚の感覚低下や感覚異常、筋力低下などを伴う。

2. がんの痛みの診断、評価を適切に行う

(1) 痛みの診断

痛みの原因診断には治療歴も含めた病歴が重要である。メカニズムの診断には痛みの特徴についての問診、身体所見が重要である。がんの痛みは原因によって特徴的な痛みを呈することから「がん疼痛症候群」として特徴が同定されている。これらを考慮して検査をオーダーし、診断を確定する。特異的な疼痛症候群の診断や精神状態の完全な把握が初診時に得られていないこともしばしばあるので、治療を開始したあとも、効果と副作用、痛みの状態を継続評価することが重要である。痛みの発症時期は痛みの原因(がんの浸潤、治療、進行に伴う、無関係)の同定に必要である。疼痛部位、性質、増悪・寛解因子、随伴症状などはメカニズムの同定(体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛)に必要である。疼痛部位はすべてボディチャートに記載する。デルマトームに一致した痛みや感覚異常である場合は神経障害性疼痛や内臓の関連痛が考えられ

る。体動時増強を伴う「ズキズキする」ような持続痛は体性痛を、漠然とした広範囲の痛みは内臓痛を、「ジリジリ焼ける」や「じんじん」「しびれる」痛みは神経障害性疼痛の可能性を示唆する。また、内臓痛には嘔気・嘔吐、発汗などの自律神経症状が、神経障害性疼痛には感覚・運動障害が随伴することがある。痛みの強さを数値で評価し、治療効果の指標とする。

(2) 痛みの定量化

痛みの強さの評価にはvisual analogue scale (VAS), numerical rating scale (NRS), verbal rating scale (VRS) などがある。

VASは100mmの線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表す所に印をつけてもらうものである。NRSは痛みを0から10の11段階に分け、痛みがまったくないのを0、考えられる中で最悪の痛みを10とした場合のその時点での痛みを問うものである。VRSは0:痛みなし, 1:少し痛い, 2:痛い, 3:かなり痛い, 4:耐えられない痛みなどのカテゴリーに痛みの程度を分けて評価するものである。

疼痛強度の評価および疼痛の変化の評価に関して上記3方法は相関性が高く、有効な方法である。Faces pain scaleは3歳以上の小児の疼痛の自己評価において有用性が報告され、現在成人を含めた多くの臨床の場において用いられている。患者ごとに継続できる疼痛評価の方法を選ぶことが望ましい。

3. WHOがん疼痛治療指針を基本とした鎮痛薬を使用する

WHO方式がん疼痛治療法では、3段階除痛ラダーに従って治療を行う(図1)。第1段階として非オピオイド鎮痛薬、第2段階として弱オピオイド鎮痛薬、第3段階として強オピオイド鎮痛薬が示され、第1段階から段階的に使用するよう記載されている。第1段階の非オピオイド鎮痛薬としては、nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) およびアセトアミノフェンが使用される。また、第2段階の弱オピオイド鎮痛薬としては、コデインを基本薬とし、ジヒドロコデインやトラマドールも使用可能である。第3段階の強オピオイド鎮痛薬は、モルヒネを

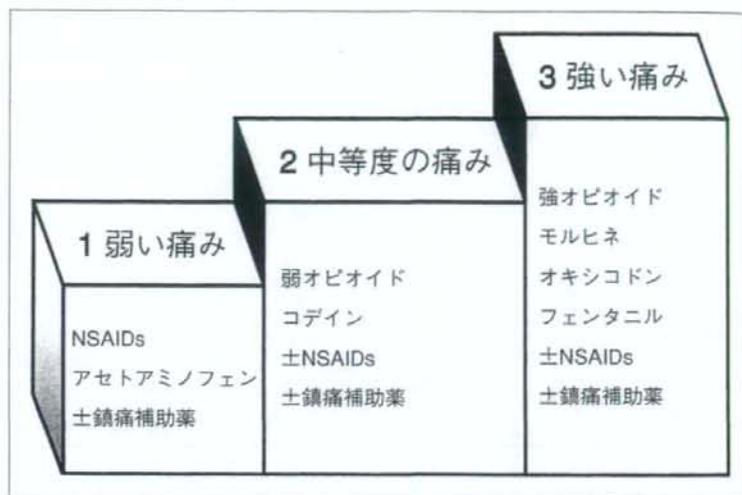


図1 WHO 3段階ラダー(だれでもできる痛みの治療)

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(World Health Organization. *Cancer Pain Relief, with a Guide to Opioid Availability*. 1996)

基本薬とし、その他ブプレノルフィン、オキシコドンおよびフェンタニルが使用される。オピオイド鎮痛薬は、軽度から中等度の強さの痛みを用いる弱オピオイド鎮痛薬および中等度から高度の強さの痛みを用いる強オピオイド鎮痛薬に分けられ、がんの末期のみの使用ではなく、がんと診断された時点で使用可能である。

オピオイド鎮痛薬の薬理学的な正常反応としては、投与を継続した際、身体的依存、精神的依存および耐性が発生する。しかし、がん疼痛患者において、これらの反応は、オピオイド鎮痛薬使用の妨げになることはない。がん疼痛患者では、オピオイド鎮痛薬使用により麻薬中毒になることはない。また、症状が安定している患者では、オピオイド鎮痛薬を数週間から数か月にわたり増量なしに鎮痛効果が維持できることは、しばしばある。

日本で使用可能な強オピオイド鎮痛薬はモルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニルであり、これらは天井効果(有効限界)がないため、投与量の上限はない。したがって、投与量を徐々に増量し十分な鎮痛効果を発揮した時点の投与量がその患者の至適投与量となる。また、がん病変(たとえば、放射線照射あるいは化学療法)によってがん疼痛の原因が消失した際は、強オピ

オイド鎮痛薬を減量あるいは中止することが可能である。日本において使用できる強オピオイドは限られており、投与経路もそれぞれの薬剤によって可能な場合と不可能な場合がある(表1)。

4. 適切なオピオイドローテーションを行う

WHOがん疼痛治療指針においてモルヒネは強オピオイドの基本であることは現在でも変わっていないが、必要に応じて強オピオイド間でオピオイドを変更し、患者の状態にあったオピオイドに変えていくことをオピオイドローテーションと呼ぶ。

(1) ローテーションを行う具体的な適応

1) 使用中のオピオイドを増量したいが、副作用のために増量できない場合

便秘、嘔気・嘔吐、強い眠気、せん妄などの副作用により鎮痛に十分な用量まで増量することができない場合、この際、副作用がオピオイド以外の原因で出現していないか(脱水のためにオピオイドの代謝物の排泄が停滞していないか、薬物相互作用の影響はないかなど)の検討が必要。そして、十分な副作用対策を行ってもコントロールが不十分なときにローテーションを行う。

2) 使用中のオピオイドをいくら増量しても除痛ができない場合

がんの進行が早いために実際にオピオイドが

表1 日本における強オピオイド製剤

	モルヒネ morphine	オキシコドン oxycodone	フェンタニル fentanyl
経口	徐放製剤 MSコンチン® モルベス® MSツワイスロン® カディアン® ビーガード® パシーフ®	オキシコンチン® oxycontin	—
	速放 モルヒネ水(オプソ®) モルヒネ散, 錠	オキノーム®	治験中
静注	1A: 10mg/ml : 40mg/ml	複方オキシコドン	1A: 50µg/ml
経皮	—	—	フェンタニルパッチ 治験中(マトリックスタイプ)

不足している場合、神経障害性疼痛などでオピオイドが効きにくい場合、心因性の疼痛では実際にローテーションを行っても効果はあまり期待できない。しかし、オピオイドは耐性が形成されている可能性もあるので、ローテーションを行うと鎮痛効果が得られる場合がある。

3) 使用中のオピオイドの投与経路を変更しなくてはならない場合

経口摂取困難な場合(持続静注・皮下注、パッチ、坐薬)、副作用を軽減するため(経口から持続静注・皮下注)にローテーションを行う。

モルヒネからオキシコドンへの切り替えを行うと、精神状態、悪心、嘔吐の有意な改善がみられたとしている。また、せん妄、嗜眠、悪心、嘔吐、幻覚、呼吸抑制などモルヒネの不耐な副作用のためにモルヒネ治療を中止せざるをえなかったがん患者でフェンタニル皮下注入への変更を行った結果、フェンタニルのモルヒネに対する力価比約68:1で、副作用の改善と十分な鎮痛が得られている。

McNamara⁵⁾は、悪性腫瘍による痛みに対して60mg/日以上モルヒネ治療を受け、モルヒネによる副作用が出た成人末期がん患者を対象とし、フェンタニルパッチへ切り替えることで副作用軽減になるかを検討しており、結果として痛みのスケールに有意差はなかったが、患者による全般的な改善度評価は有意に改善し、全般的な眠気スコアも有意に減少した。また、集中力に有意な改善はみられなかったが、認知能力テストにおいては、短時間の作業や記憶におい

て顕著な改善傾向を示した。さらに、幻覚や妄想は起こさず、うつ状態のレベルは変化しなかった。めまいの頻度は顕著に減少し、ミオクロヌスを起こす患者も減少した。嘔気・嘔吐に有意な差はなかったとしている。

Koshy⁶⁾は、モルヒネ持続皮下注入と持続静脈注入(投与量3:2)を比較し、皮下注は静注と同様の除痛効果があり、静注の代替法となり得るとしている。Riley⁷⁾らの報告では、がん患者におけるモルヒネ感受性の個人差と他のオピオイドへの変更の必要性について検討しており、その結果、25%がモルヒネに反応し、そのうちの20%はオキシコドンへの変更で反応し、2%は2回以上のオピオイドに切り替えることで反応した。切り替えにまったく反応しなかった3%については局所神経ブロックが必要と考えられた。また、モルヒネに対する反応性の違いは年齢、肝機能、腎機能、併用薬、痛みの種類などの患者条件に関連している可能性があった。オピオイドを切り替えることの信頼性が今までなかったが、今回の研究により、鎮痛効果と副作用のより良いバランスを得るために強オピオイドを切り替えること(オピオイドローテーションを指す)が、より正確な反応群と切り替え群を特定できたとしている。

(2) ローテーションの換算比

オピオイドローテーションは換算比に基づき行うが、大量に使用している場合には、少量ずつ切り替えを行わないと、耐薬症状が出現する可能性があるため注意が必要である。換算比はあ

くまで目安であり個人差があるので、切り替え時には必ず「レスキュー」を用意しておく。以下に切り替え時の実際のタイミングを示す。

1) 経口徐放製剤⇔経口徐放製剤(モルヒネ⇔オキシコドン)

モルヒネとオキシコドンの変換比は3:2とする。つまり、モルヒネ30mg/分・2/日の場合、オキシコドンでは20mg/分・2/日に変換するのが妥当である。モルヒネからオキシコドンへの変更は腎機能の悪化時、低活動性せん妄時、眠気、嘔気が調節不能なときが適応である。切り替えのタイミングは先行薬剤と同一時間で服用する。

2) 経口徐放製剤⇔フェンタニルパッチ

日本では、モルヒネをフェンタニルパッチに変更する場合にのみ可能である。モルヒネとフェンタニルパッチとの変換比を1:100とする。つまり、モルヒネ60mgをパッチ2.5mgとする。切り替えのタイミングは1日2回製剤の場合、パッチ貼付時に先行薬剤の最終投与、1日1回製剤の場合パッチ貼付12時間前に先行薬剤の最終投与とする。疼痛時にはモルヒネによるレスキューを併用する。しかし、モルヒネ不耐性の場合にはフェンタニルを皮下注で間歇的に投与を行う。この変更は経口困難な場合や便秘などの副作用が問題となったときが適応である。なお、パッチから経口徐放製剤への切り替えのタイミングは、1日2回製剤の場合、パッチ剥離後12時間後に投与開始、1日1回製剤の場合、パッチ剥離時に投与を開始する。

3) 持続静注、皮下注⇔持続静注、皮下注

経口摂取が不能な患者におけるオピオイドローテーションは、現状ではモルヒネとフェンタニルの間でのみ可能である。換算の比率は100:1から開始し、鎮痛効果をみながら適正量まで増量していく。つまり、モルヒネが1日に30mg/日で投与されている場合には、フェンタニルとして300 μ g/日で投与開始する。レスキューは1時間量を投与する。

4) 持続静注、皮下注⇔フェンタニルパッチ

経口できない場合で疼痛コントロールがつき、在宅への移行を考慮する場合などに、注射薬からパッチへの変更を行う。

換算比はフェンタニル注とフェンタニルパッチは600 μ g/24hr:2.5mg/72hrとする。注射薬からパッチへの変更はパッチ貼付後の6時間後に注射薬を半量に減量し、12時間後に注射薬を中止する。また、パッチから注射薬への変更の場合は、パッチ剥離時の6時間後に半量で開始し、12時間後に全量にする。

5. 副作用対策を十分に行う

Swegleら⁷⁾は、evidence-based medicine (EBM) に基づいたオピオイドによる副作用の管理方法を調査することを目的に系統的レビューを行い、対象となる副作用として便秘、嘔気・嘔吐、せん妄、鎮静、搔痒感をあげている。これらの報告によると、オピオイドの長期投与による副作用のうちもっとも日常的な副作用は便秘であり、その頻度は25~50%である。嘔気・嘔吐の発現頻度は約10~40%で、一時的な副作用ではあるが、患者にとって非常に苦痛と感じる症状であるとしている。鎮静の発現頻度は20~60%であり、幻覚・せん妄などの認知障害と同様に、オピオイド投与開始時や増量時に発現する。搔痒感は硬膜外、くも膜下投与の際によく発現する副作用である。頻度は2~10%であると報告しているが、術後疼痛患者を対象とした系統的レビューでは、硬膜外投与時の発現頻度は30~100%と報告されている。

オピオイドによる治療では、鎮痛に必要な投与量においても副作用の発現は不可避であることが多いため、副作用対策が肝要である。オピオイド使用経験のある、がん疼痛治療中の外来患者に対するアンケートでは、オピオイドの使用を避けたい理由として、約25%の患者が「副作用が強いから」と答えており、投与を継続するためには十分な副作用対策を行うことがきわめて重要となる。とくに、便秘と嘔気・嘔吐に対しては、予防的な副作用対策が必要である。便秘は用量依存的に発現し、ほとんど耐性を生じないため、オピオイド投与開始時より予防的に下剤を併用する。嘔気・嘔吐に対して制吐薬の予防的投与の必要性を立証するエビデンスはないが、服用拒否の原因となることを回避するために、ドパミン受容体拮抗薬(プロクロロールペラジンなど)の予防的投与を行うことが望ましい。

表2 がんの痛みのオピオイドに対する反応性

①オピオイドによく反応する痛み：内臓浸潤や軟部組織浸潤による痛み
②オピオイドにある程度反応する痛み：骨浸潤や神経圧迫による痛み 骨浸潤：非ステロイド性消炎鎮痛薬やコルチコステロイドの併用，放射線治療の併用 神経圧迫：コルチコステロイドの併用，放射線治療の併用，神経ブロックの併用
③オピオイドに反応しにくい痛み 神経障害性疼痛：鎮痛補助剤の併用 交感神経由来の痛み：交感神経ブロック 頭蓋内圧亢進による頭痛：高浸透圧利尿剤，ステロイド投与 筋の痙攣による痛み：ジアゼパム，マッサージ，トリガーポイントへの局所麻酔薬注入 帯状疱疹後神経痛 緊張性頭痛

6. オピオイドの効きにくい痛みに対する対策を講じる

WHO 3段階ラダーにのっとり、オピオイドの効きにくい痛み(表2)に対しては、鎮痛補助薬を使用する。神経障害性疼痛はその典型であると考えられるが、オピオイドを使用していない患者に対してその診断が可能となれば、早期から使用する。

(1) 痛みの種類とオピオイドに対する反応性

内臓痛に分類される内臓浸潤や軟部組織浸潤による痛みに対しては、オピオイドが有効である。一方、骨浸潤や神経圧迫による痛みに対しては、オピオイドがある程度有効であるが、NSAIDsの併用や神経ブロックなどの治療法を併用すると除痛の質が高まるため、オピオイドとの併用を考慮する。オピオイドが効きにくい痛みには神経障害性疼痛などがあり、鎮痛補助薬の併用や神経ブロックを考慮する。そのほかにも、交感神経由来の痛みや頭蓋内圧亢進による痛みに対してはオピオイドが効きにくいいため、早急に診断し、オピオイド以外の鎮痛法を選択する必要がある。

(2) 鎮痛補助薬の使い方

1) 抗けいれん薬は、がん性の神経障害性疼痛をもつ患者に対して、有用か？

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。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

ピンやフェニトイン，また比較的副作用の少ないクロナゼパムやバルプロ酸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ベンチンは，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，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^{8)~10)}，エビデンスレベルの高さと副作用の観点より，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。

2) 抗うつ薬は，がん性の神経障害性疼痛をもつ患者に対して，有用か？

非がん性の神経障害性疼痛(たとえば，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¹¹⁾。

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¹²⁾，いずれも質の高い臨床試験ではない。なか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，口渴などの副作用とのバランスから疑問視するrandomized controlled trial (RCT)も報告されている。非がん性疼痛においては，三環系抗うつ薬の代表である Amitriptyline 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，ノルトリプチンや他の抗うつ薬を推奨する意見もあるが，がん性疼痛におけるエビデンスは不十分である。Selective serotonin reuptake inhibitor (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、とくに副作用とのバランスに注意して使う必要がある。

3) 抗不整脈薬は、がん性の神経障害性疼痛をもつ患者に対して、有用か？

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。一方、がん性疼痛においては、とくにリドカインについて肯定的な報告はあるものの、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。メキシレチンやフレカイニドなど、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。

4) ケタミン[N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体拮抗薬]は、がん性神経障害性疼痛の患者に対して、有用か？

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。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、なかにはRCTも存在する¹³⁾。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。

まとめ

がん疼痛治療ガイドラインは、がんの痛みの治療薬として鎮痛薬、鎮痛補助薬に関するエビデンスレベルが低いものが多いため、発展途上という意味でまだ不十分な点が多い。今後の臨床試験、とくに鎮痛補助薬に関する積極的な臨床試験の推進が望ましい。

文 献

- 1) 世界保健機関・編(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). 東京: 金原出版; 1996.
- 2) 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. 東京: 真興交易医書出版部; 2000.
- 3) American Pain Society. Guideline for the management of cancer pain in adults and children. Glenview: American Pain Society; 2005.
- 4) 平成19年度厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)「緩和ケアのガイドライン作成に関するシステム構築に関する研究」(主任研究者: 下山直人)研究報告書. 2008.
- 5) McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002; 16: 425-34.
- 6) Koshy RC, Kuriakose R, Sebastian P, et al. Continuous morphine infusions for cancer pain in resource-scarce environments: comparison of the subcutaneous and intravenous routes of administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2005; 19: 27-33.
- 7) Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *American Family Physician* 2006; 74: 1347-54.
- 8) 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.
- 9) Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer* 2007; 110: 2110-8.
- 10) 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.
- 11) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005; 3: CD005454.
- 12) Ventafridda V, Bonezzi C, Caraceni A, et al. Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8: 579-87.
- 13) Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003; 1: CD003351.

特集

癌終末期の心のケアと鎮痛剤の使い方

癌の痛みを上手にとるには

Current cancer pain management in Japan - How to use opioids -

高橋 秀徳^{1)*3)*4)*} 石川 眞樹夫^{2)*} 下山 直人^{3)*}
TAKAHASHI Hidenori ISHIKAWA Makio SHIMOYAMA Naohito
星野 恵津夫^{5)*} 永田 勝太郎^{7)*}
HOSHINO Etsuo NAGATA Katsutaro

1986年に世界保健機関が発表したがん性疼痛に対する治療指針、通称「WHO方式」に従ってオピオイドを用いることによって、誰もが系統的に疼痛治療を上手に進めることが可能となっている。近年オピオイドの薬剤選択の幅が急速に広がっていることや、2002年に緩和ケアチームの活動が認可されたことを踏まえ、本稿では大きな変化を遂げつつあるわが国のがん性疼痛治療の現状につき、症例を通して解説する。

はじめに

「がんの痛みは人間性を歪めるほどの負の力があることを知るとともに、痛みからの解放は豊かな人間生活の重要な要であることを改めて痛感しました。」

これはある患者の言葉である。がんに伴うさまざまな苦痛が患者に与える影響についてはあらためていうまでもないが、中でも「痛み」は、がんとともに生きる患者の日常生活に大きな変化を引き起こす。にもかかわらず、全世界でモルヒネなどの麻薬(オピオイド)に対する「偏見・誤解」の根深さや医療従事者のがん性疼痛治療に関する知識・経験が不十分であったことから、これまで多くの患者が苦しんできた。

このような状況を打破するべく、1986年に世界保健機関(WHO: World Health Organization)は「WHO がん性疼痛治療指針」を発表し、これはがん性疼痛における世界的標準治療となっている¹⁾²⁾。現在、この方法によって多くのがん性疼痛の緩和が得られることが示されているが、なによりもWHO方式の意義は痛みの専門家だけでなく誰もが段階的・系統的にがん性疼痛治療を進めることができるようになったことにある。

近年わが国でもWHO方式が普及するとともに、オピオイドの薬剤選択の幅が急速に広がったことや、緩和ケアチームの活動が保険診療として認可されたこともあって³⁾、全国各地でオピオイドが積極的に使用されるようになりつつある。

*医療法人聖岡会新逗子クリニック(逗子市) *同院長 *国立がんセンター中央病院(東京都)麻酔・緩和ケア科
*癌研究会有明病院(東京都)総合内科・漢方サポート外来 *同部長 *浜松医科大学心療内科 *同科長
Key words: がん性疼痛/WHO方式/オピオイド/オピオイドローテーション/鎮痛補助薬

本稿では、ここ数年で大きな変化を遂げつつあるがん性疼痛治療の現状につき、症例を通して概観していきたい。

I. がん性疼痛治療の実際

患者 A：50代男性，胃癌 StageIV（腹膜播種）

<シナリオ—その1>

Aさんは抗がん剤治療のため外来通院中，ここ最近腹痛が続くため，1週間前の外来で消炎鎮痛薬を処方したが，その後一向に改善する気配なし．逆に，胃の不快感が出現してきたとのこと．現在の腹痛の程度は普段はVAS3程度だが，ひどいときにはVAS8程度になるとのこと．

そこで，痛みに対して下記を処方した．

<処方例1>

MSコンチン®	20 mg / 分2 (12時間おき)
ノバミン®	2錠 / 分2
酸化マグネシウム	1g / 分2
オプソ®	5 mg / 回 頓用(疼痛時)

<シナリオ1解説>

ポイント1：がん性疼痛治療は，まずWHO方式で開始する

がん性疼痛に対しては，がんの種類に関係なく，WHOがん疼痛治療指針(WHO方式と呼ぶ)に従った鎮痛法が標準的治療として考えられており，下記のようにWHO方式の基本原則に従ってまず対応した．

WHO 基本原則①

経口投与を基本とする (by the mouth)

患者Aの場合，この基本原則①に従って内服オピオイド鎮痛薬(ここではMSコンチン，オプソ)を選択している．この原則は，自宅でも使用可能なものを選ぶことによって，できる限りこれまでの日常生活が維持されることを意図したものである．

経静脈投与は，基本的には経口投与ができない患者に適応となる．しかし，もし非常に強い痛み

によって患者のADLが著しく障害されている場合には，経口投与にこだわらず，オピオイドの適量を探し出す(タイトレーションと呼ぶ)ことが早急にできるよう，最初から静脈投与を選択することが望ましい．

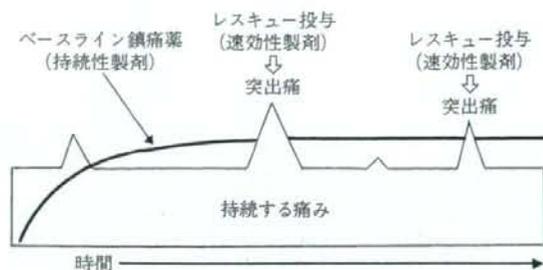
WHO 基本原則②

時間を決めて服用する (by the clock)

痛みは，創部痛のような一時的な痛み“急性痛 (acute pain)”と，長期にわたって痛みが続く“慢性痛 (chronic pain)”とに分類できるが，がんの患者の痛みはそのほとんどが慢性痛に相当する．このためがん性疼痛治療においては，鎮痛効果が持続するように薬の効果が切れる前に次回分をあらかじめ，定期的に投与することが推奨されている．昔はモルヒネ水のような短時間持続性の製剤しかなかったため4時間おきに1日5～6回も服用する必要があったが，現在は長時間持続性(ただし速効性はない)の徐放製剤があるため，1日2回の服用でたいい済むので非常に簡便になっている．

一方，同じ患者でも痛みの強さには波があることがほとんどであり，決していつも一定ではない．普段の持続した痛みには定期的な徐放性オピオイドで対処できるが，時折増強する痛み，すなわち「突出痛(または突発痛，breakthrough pain)」がある場合は，もっと痛くなったらどうしようと不安を抱く原因にもなる．そこで，持続的な痛みに対してだけでなく，間欠的に増強する痛み(突出痛)への対処法として速効性のオピオイドをあらかじめ準備しておくことは非常に重要である(図1)⁴⁾．頓服用に用いる速効性オピオイドをレスキューと呼ぶ．

レスキューの1回量としては，定期的に使用している経口オピオイド(ベースライン)の1日投与量の約1/4～1/6が適量と考えられており，患者Aの場合ベースラインがモルヒネ20mg/日であることからレスキューはオプソ5mg/回となっている．また，突出痛の性質を知ることはWHO方式導入以後の鎮痛対策を考える上での重



がん性疼痛に対するベースライン鎮痛薬とレスキュー投与の考え方

図1 ベースライン用鎮痛薬とレスキュー用鎮痛薬の概念図

要な情報源となる。たとえば、動くとき痛みが増強するという性質の突出痛を「体動時痛」といってこれは筋骨格系の痛みの可能性が高く、自発的な電気が走るような突出痛の場合は神経障害性疼痛(ニューロパシクペイン)の関与が推定される。また、患者Aのように周期的に痛みが増強する腹痛の場合には腸ぜん動が関与した「ぜん動痛」であることが多い。

WHO 基本原則③

痛みの強さに応じた鎮痛効力のある薬剤を選ぶ (by the ladder)

通常最初に使用する消炎鎮痛薬は、定められた投与量以上に増やしても鎮痛効果は高まらない(天井効果あり)が、副作用(粘膜障害、腎機能障害)だけは強くなることが知られている。そこで、強い痛み(一般的に、VAS(図2)にて7以上)に対しては、効果と副作用の観点から鎮痛効果における天井効果のないオピオイドを選択することが推奨されている。患者Aの場合、WHO方式における第1段階の消炎鎮痛薬をすでに使っているにもかかわらず強い痛み(VASで7)を認めたため、痛みの強さに対応した第3段階のステップに進んだ(図3)。強オピオイドの初回投与量としては、経口モルヒネなら20mg/日、経口オキシコドンなら10mg/日(=モルヒネ15mg/日に相当)で開始し、レスキューを用いて鎮痛効果と副作用のバランスをみながら調整していく(タイトレ

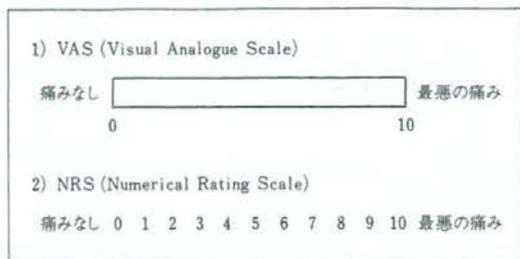


図2 がん性疼痛の強さの評価スケール(文献6より)

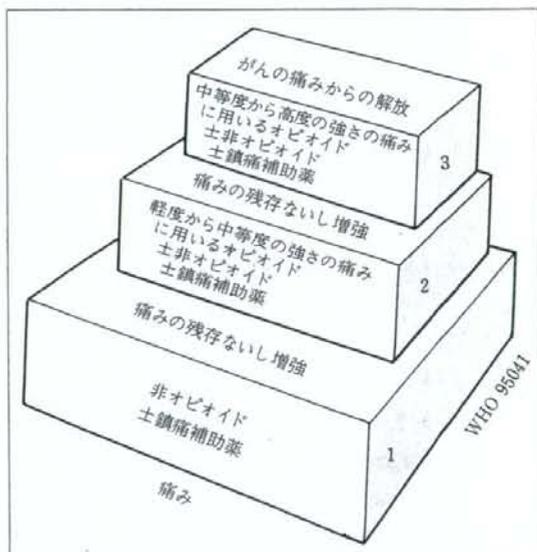


図3 WHO 鎮痛薬ラダー(文献1, 2より)

ションと呼ぶ)ことが多い。

オピオイドとはオピオイド受容体に作用する薬物を指す。オピオイド受容体は薬理的に μ (ミュー)受容体、 δ (デルタ)受容体、 κ (カッパ)受容体の3種類のサブタイプに分類され⁵⁾、このうち臨床的には μ 受容体を介した強力な鎮痛効果が最も重要で、WHOラダーの中心的存在である強オピオイドとは μ 受容体作動薬(アゴニスト)を指す。このように強オピオイドと消炎鎮痛薬とは作用機序が異なり、多くの場合オピオイドと消炎鎮痛剤を併用することによって鎮痛作用は増強す

るため、WHO 方式では両者の併用が原則である。ただし、患者 A のように消炎鎮痛薬の副作用(消化管粘膜障害、腎機能障害、血小板機能障害)が問題となる場合には、代用薬としてアセトアミノフェンの併用が有用である。

第2段階のコデインは、肝代謝を受けモルヒネに変化する弱オピオイドであるが、その使用の煩雑さや天井効果の存在からスキップされることが多い。ブプレノルフィン(レバタン[®])は、部分的 μ オピオイド受容体で他の強オピオイドに対して拮抗作用を示すこと、また鎮痛効果における天井効果があることから、近年がん性疼痛に対する使用頻度は低下している。また、ペンタゾシン(ペンタジン[®]、ソセゴン[®]: κ オピオイド受容体作動薬)は μ オピオイド受容体に対して拮抗作用を示すことや、連用すると精神的な薬物依存を引き起こし社会的問題を引き起こしうることから、WHO 方式では原則禁忌となっている。

<シナリオ—その2>

1週間後の再診時、患者 A 「だいぶ痛みは楽になったが、まだ痛い」とのこと。前回レスキューとして処方してあったオプソは1日に平均3包程度使用していたが、レスキューの鎮痛効果は実感できており、これまでのところ便秘傾向以外にはとくに副作用は自覚していない。

そこで、下記のように処方変更した。

<処方2>

MSコンチン [®]	40 mg / 分2 (12時間おき)
酸化マグネシウム	2 g / 分2
オプソ [®]	10 mg / 回 頓用(疼痛時)

*ノバミン[®]は中止

<シナリオ2解説>

ポイント2: タイトレーションを行う

WHO 基本原則④

患者ごとの個別的な量で(for the individual)

オピオイドには標準投与量という決まった量はない。適切な投与量とは、個々の患者が目指す目

標を達成するのに必要十分な鎮痛剤の量であり、これには大きな個人差がある。WHO 方式を用いたとしても必ずしもすべての痛みが副作用なく除去できるとは限らないため、効果と副作用のバランスを考慮しながら、その方に合った適正量を“患者とともに”継続的に探していく過程(タイトレーション)が非常に重要である。疼痛治療の目標設定の例としては、まず痛みを妨げられない睡眠の確保、次に安静時痛の緩和、そして最終的に体動時痛の緩和、などがあげられる。

患者がレスキューを頻繁に使用する場合には、定期的に投与している徐放性オピオイド(ベースラインと呼ぶ)の投与量が不足している可能性を考え、ベースラインの増量について考慮する。ただし、中にはオピオイドが効きにくい痛みに対して仕方なく使用している場合もあり、この場合にはただやみくもにオピオイドを増量せずにレスキューが有効かどうかを評価して増量が妥当かどうか判断することが重要である。

患者 A の場合、持続的な痛みに対しては長時間作用性(徐放性)の薬(ベースライン)としてMSコンチンを使用し、突発痛には速効性の薬剤(レスキュー)としてオプソを用意しておいた。その1週間後にレスキューを使用した頻度や時刻について質問したところ、1日3回程度追加使用していたこと、ちょうど次のMSコンチンを飲む前後に集中していたことが判明した。これにより、MSコンチンの投与量がまだ少ないことために血中濃度が低下してしまっているという認識を患者とともに共有でき、レスキューの効果からオピオイドが効きやすい痛み(=オピオイド感受性が高い痛み)が残存していると判断でき、便秘以外はとくに大きな副作用もないため、次回の処方からMSコンチンを増量するとよいだろうという判断に至った。そこで患者と相談し、1日当りレスキューのモルヒネを計15 mg 追加内服していることから、ベースラインのMSコンチンを20 mg / 日→40 mg / 日へ増量した。この際、レスキューの1回量もベースラインに合わせてオプソ5 mg / 回→10 mg / 回に変更することも忘れずに行って

いる。

このように、レスキューを用意することによって患者自身がその鎮痛効果を実感しやすくなるだけでなく、痛みに対して自己管理できるようになるため、その後の鎮痛剤の調整が非常にしやすくなる。

ポイント3：必ず副作用対策を同時に開始する

WHO 基本原則⑤

細かい配慮をする (with attention to detail)

強オピオイドには副作用が必発であり、鎮痛効果だけではなく副作用とのバランスでオピオイドの適正量が決まるため、副作用対策を継続的に繰り返して行くことが非常に重要である。このため投与開始の際には頻度の高い副作用(便秘、嘔気、眠気)についてあらかじめ患者に説明し、便秘には下剤、嘔気には制吐剤、と予防的な対処を行うことが必要である(表1)。患者Aにはオピオイド開始時から下剤として酸化マグネシウム、制吐剤としてノバミン®(中枢性ドパミン受容体拮抗薬)をあらかじめ処方していた。

オピオイドの嘔気は主に中枢のドパミン受容体を介して生じることから、中枢性ドパミンD2受容体拮抗薬が第一選択とされている。ただし、このドパミンD2受容体拮抗薬の副作用としては錐体外路症状、とくにアカシジア(静座不能症)と呼ばれる副作用に注意が必要である。アカシジアは女性や若年者に出現しやすく、可逆性ではあるが「あんなにじっとしてられない体験はもう嫌です」と二度と制吐剤を使用したくなくなるくらい非常に辛い副作用である。通常オピオイドの嘔気は1~2週間程度で耐性がつく(時間とともに

出現しなくなる)ことから、制吐剤は無意味に長期連用しないことが重要である。また、小児の場合には比較的オピオイドの嘔気は出にくいこと、錐体外路症状(とくに急性ジストニア(筋緊張亢進により体幹が弓反り状になったりする))が非常に起こりやすいことから、予防的な制吐剤投与はWHOガイドラインでは推奨されていない⁷⁾。患者Aは1週間経過した時点で嘔気はなかったため、予防的な制吐剤継続の必要性は低いと判断し、ノバミン®は中止した。

一方、嘔気の対処に非常に難渋するときは、便秘(たとえ便が出ていると患者が言っても、不十分なことが多い)による腸ぜん動不良や腫瘍による機械的消化管閉塞、脱水、電解質異常(とくに高カルシウム血症)、脳転移、胃粘膜障害、経口摂取不良や長期末梢点滴に伴うビタミンB1不足など、オピオイド以外の要因がないか繰り返し評価する必要がある。また、オピオイドの嘔気の発現機序にはドパミンD2受容体を介する経路の他にもいくつか存在し、たとえば乗り物酔い(動揺病)のような症状にはトラベルミン®などの抗ヒスタミンH1受容体拮抗薬が有用な場合もある。ただ、中にはオピオイド不耐性(どうしてもそのオピオイドには体質的に合わない方)と考えられる方も多くはないが実際存在し、この場合にはオピオイドの種類を変更(オピオイドローテーション)することやオピオイド以外の鎮痛対策を緩和ケアチームとともに考慮していく必要がある。オピオイドローテーションについては後に述べるが、とくに腎機能障害がある場合にはモルヒネの代謝産物蓄積に伴う副作用(嘔気、ミオクローヌス、意識障害)が必発であり、これはオキシコドンもしくはフェンタニルを用いることで解決する。また、経験的には元来便秘症の方やアルコールに弱い方はオピオイドの嘔気対策に難渋する印象がある。

表1 オピオイドの3大副作用

副作用	頻度	投与量との相関	耐性の有無
便秘	95%	あり	なし
嘔気・嘔吐	30%	あり	あり
初期の嘔気	20%	あり	あり

*耐性：継続投与すると軽減あるいは消退すること

<シナリオ—その3>

その後患者Aの痛みは落ち着き、順調に外来通院していたところ、ある日腸閉塞のため緊急入院となった。

<入院前までの処方>

MSコンチン®	60 mg /分 2 (12時間おき)
酸化マグネシウム	3 g /分 3
ブルゼニド®	2錠/眠前
ラキソベロン®	20滴/眠前
オプソ®	10 mg /回 頓用(疼痛時)

入院後、これまで使用していたモルヒネは内服できないため、下記のとおり注射剤に変更した。

<入院後の処方>

塩酸モルヒネ注	150 mg /15 ml
	+生理食塩水35 ml 計50 ml
持続投与	0.4 ml /時 (=モルヒネ注30 mg /日 =経口モルヒネ60 mg /日に相当)
早送り	0.4 ml /回 頓用 (疼痛時, 10分は間を空けること)

<シナリオ3解説>

ポイント4: オピオイドの投与経路変更慣れる

この患者は入院直前までMSコンチン®60 mgを使用していたが、なかなか便秘のコントロールがうまくいかず難渋していた。とくに患者Aの場合、腹膜播種による腸管蠕動の機能低下も危惧されていたところに、モルヒネによる便秘の副作用

用が重なってしまい、結果として腸閉塞が生じたケースである。

がん患者の全身状態はいつも一定ではないので、医療者は状況に応じてさまざまな剤形を駆使して最も適切な投与経路を選択することができなければならない(表2)。とくに、それまで使用していたオピオイドの投与が急に中止となると、痛みの悪化だけではなく退薬症状(withdrawal syndrome: 発汗, 落ち着きのなさなどが生じるが、これはオピオイドに対する身体的依存が形成されていることによるものであって、決していわゆる薬物中毒のような社会的に問題となる精神的依存によるものではない。オピオイドを減量していく際には、退薬症状が生じないようゆっくり時間をかけて行うことが必要)が出現する可能性があるため、早急に何らかの形でオピオイドを投与する必要がある。

患者Aの場合、モルヒネの経口投与は困難なため、それに代わる投与経路として入院後はモルヒネの静脈内持続注入法を選択した。経静脈投与は、他の投与経路と比較して最も早く確実に安定した血中濃度で薬物を投与でき、急激な痛みの変化に対してもすぐに対応できる方法である(図4)。とくに、患者自らがレスキューを施行できる

表2 さまざまなオピオイドの剤形とその特徴

		効果開始	効果最大	効果持続時間
速効製剤	モルヒネ水・錠 オプソ オキノーム	10分	30分	4~6時間
徐放製剤	MSコンチン モルベス細粒 MSツワイスロン	1時間	2~4時間	8~12時間
	カディアン パシーフ ビーガード	1時間	4~6時間	24時間
	オキシコンチン	0.5~1時間	3~4時間	8~12時間
	デュロテップパッチ デュロテップMTパッチ	4時間	24~48時間	48~72時間
注射剤	モルヒネ注(1%) アンベック注(4%)	数分	10分	—
	フェンタニル注	数分	10分	—
坐剤	アンベック坐剤	30分	1.5時間	8時間

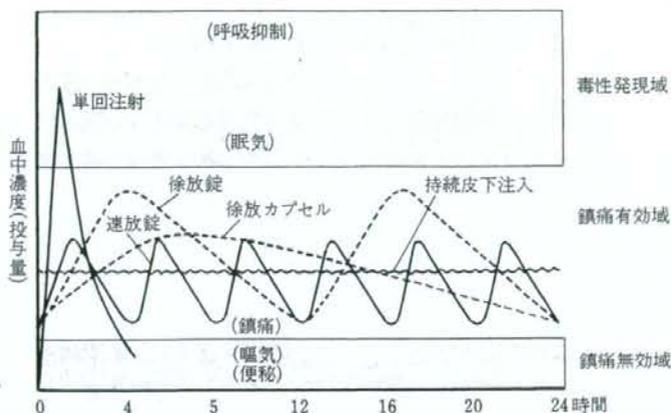


図4 さまざまな投与経路における、血中濃度と副作用の関係(文献9より)

PCA (Patient Controlled Analgesia) 対応型の持続注入機器(デルテックポンプ®など)を用いると、より早く適正量を見つかることができる⁸⁾。経静脈投与において、同じ鎮痛効果を得るために必要なモルヒネの投与量は経口投与の約1/2である(表3)ことから、患者Aでは経口モルヒネ60 mg/日を経静脈モルヒネ30 mg/日に変更している。また、間欠的な痛みに使用するレスキューについては、経口投与の場合には1日投与量の約1/6であるのに対して、経静脈の場合は総投与量の約1/24量(1時間分)を1回分とすることが一般的なやり方である。

経口投与が困難な患者に対するオピオイドの投与方法には、経静脈投与のほかに経皮投与がある。フェンタニルには唯一経皮投与製剤(デュロテップパッチ®, 現在はデュロテップMTパッチ®に

変更)があるが、通常オピオイド注射剤の経皮投与は27 G皮下注射針と持続注入機器(デルテックポンプ®など)を用いて行われる。経皮的持続注入法の利点としては、経静脈投与と比較して注射針の刺入抜去が簡単なこと(がん患者は、頻回の抗がん剤治療によって末梢の血管確保が困難になる傾向がある)や、穿刺部位が体幹部(多くは前胸部や腹部)で良いことから手足の動きが制限されにくいこと、また経静脈投与で問題となる不慮の過量投与や全身感染などの合併症を起こしにくい、などがあり、緩和ケア病棟や在宅医療の場では頻用されている。

一方、皮膚からの吸収流量には限界があり(1 ml/時程度)、とくにフェンタニルの場合には必然的に投与量に制限が生じることが欠点である。経皮投与は、経静脈投与と同量が等価量である(表3)。

近年注目されている投与経路としては、オピオイドの経脊髄(硬膜外・くも膜下)投与方法がある。強オピオイドの全身投与では十分な効果が得られない場合や副作用が問題となる際に、標的となる疼痛範囲に局在性がある場合には有用な投与経路である。投与経路を作成するには麻酔科の専門的技術を要することやその後の管理の難しさから、わが国ではあまり積極的には用いられていない

表3 さまざまな投与経路における等価換算表

①モルヒネ(経口投与量を1とした場合)

投与経路	経口	経静脈・経皮	経直腸	硬膜外	くも膜下
等価量	1	1/2	2/3	1/10	1/100

②フェンタニル(経静脈投与量を1とした場合)

投与経路	経口	経静脈・経皮	経直腸	硬膜外	くも膜下
等価量	×	1	×	1	1/10

が、適応次第では非常に有用な方法である¹⁰⁾。

その他、経口投与ができない患者に対して経直腸投与があり、非常に簡便なため即座に用いる際や在宅での使用には有用である。ただ、調節性に欠ける点や剤型規格から、大量投与するには限界がある。また、下痢のある患者では使用しにくい。

<シナリオその4>

入院後の患者Aは、精査するも明らかな機械的閉塞はないにもかかわらず、腸閉塞症状の改善がなかなかみられなかった。そこで、モルヒネによるぜん動抑制作用を軽減する目的で、下記のようにモルヒネの持続静注をフェンタニルの持続静注へオピオイドを変更(オピオイドローテーション)することにした。

<オピオイドローテーション前の処方>

塩酸モルヒネ注 150 mg / 15 ml
 +生理食塩水35 ml 計50 ml
 持続投与 0.4 ml / 時 (=モルヒネ注30 mg / 日
 =経口モルヒネ60 mg / 日に相当)
 早送り 0.4 ml / 回 頓用
 (疼痛時、10分は間を空けること)

<オピオイドローテーション後の処方>

フェンタニル注 2,500 μ g / 50 ml 計50 ml
 持続投与 0.5 ml / 時
 (=フェンタニル注600 μ g / 日に相当)
 早送り 0.5 ml / 回 頓用(疼痛時)

このオピオイドローテーション後、翌日より腹痛を伴う下痢が一時的に出現したが、数日後には腹痛は消失し、腸閉塞症状は徐々に改善、患者A

は経口摂取が再び可能となった。その後、フェンタニルの持続静注600 μ g / 日を等力価のデュロテップパッチ[®]2.5 mg / 3日おき(=デュロテップMTパッチ[®]4.2 mg / 3日おき)に変更したのちも疼痛の悪化はなく、患者Aは点滴ラインが必要なくなった状態で再び自宅退院となった。

<退院時処方>

デュロテップパッチ [®]	2.5 mg / 72時間おき
酸化マグネシウム	1.5 g / 分3
オプソ [®]	10 mg / 回 頓用(疼痛時)

<シナリオ4解説>

ポイント4：オピオイドローテーションに慣れる

ここではモルヒネ持続静注をフェンタニル持続静注へとオピオイドの種類を変更しているが、この理由としてフェンタニルが他剤(モルヒネ、オキシコドン)と比較して便秘の副作用が軽いためである¹¹⁾。これによって、同じ鎮痛効果を保ちつつ、副作用の改善を期待したわけである。このように、オピオイド間の性質の差を利用して、ある

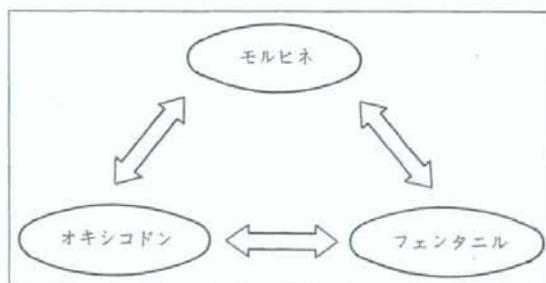


図5 オピオイドローテーション

表4 日本に存在する強オピオイド(2008年9月現在)

		モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
内服薬	速放製剤	○	○	×(治験中)
	徐放製剤	○	○	×
貼付剤		×	×	○
注射薬		○	△(合剤)	○
坐薬		○	×	×

○：国内で使用可能 ×：国内で使用不可

オピオイドを他の強オピオイドに切り替える(ローテーション)ことによって鎮痛効果と副作用のバランスを調整することによって全体的な疼痛マネジメントの質を高めることを「オピオイドローテーション(またはオピオイドスイッチング)」と呼ぶ⁵⁾(図5)。オピオイドローテーションは、理論上モルヒネ・オキシコドン・フェンタニルの3剤間で施行することが可能だが、実際にはフェンタニルのレスキュー製剤はまだない(治験中)ことや、オキシコドンの注射剤がほとんど国内では流通していないなど、現状ではさまざまな制約がある(表4)。

オピオイドローテーションを行う際には、それまでの鎮痛効果を落とさないようにするために等力価(同じ鎮痛効果が得られる量)で変更する必要がある。経口モルヒネ30 mgは経口オキシコドン20 mgおよび経皮(もしくは経静脈)フェンタニル300 μ g(=0.3 mg)に相当する。たとえば、MSコンチン[®]60 mg/日ならオキシコンチン[®]40 mg/日もしくはデュロテップパッチ[®]2.5 mg(デュロテップMTパッチ[®]なら4.2 mgに相当)に変換すると、ほぼ同じ鎮痛効果が期待できる(表5)。しかしながら、この換算比はあくまで予測であり、

個々の患者の状態によってばらつきが生じるため、ローテーション直後は投与量の微調節を適時行うことができるよう、あらかじめレスキュー用オピオイドを準備し、薬物濃度の推移をイメージしながら経過を慎重に観察する必要がある。場合によっては過量投与や退薬症状を引き起こすこともあることから、投与量が比較的多い場合にはまず部分的に変更してみることによって換算の見直しを行い、数回に分けてローテーションを完了するという方法もある。

オピオイドローテーションの有効性が高い病態としては、便秘に対するフェンタニルへのローテーションの他、呼吸困難に対するモルヒネへのローテーション(呼吸困難を緩和する効果はモルヒネが最も高いとされている)、また腎機能障害下においてモルヒネの副作用が生じているケースにおける他剤へのローテーションなどがあげられる。モルヒネは、肝臓でグルクロン酸抱合を受け代謝されるが、腎機能障害時にはモルヒネの活性代謝産物であるM-6-G(Morphine-6-glucuronide)が蓄積し、これにより副作用としての眠気や嘔気、せん妄などが出現しやすくなる。一方、フェンタニルやオキシコドンは腎機能障害時でも活性代謝産物の蓄積がほとんどない(図6)。このため、すでに腎機能障害を認める場合や腎機能の悪化が予測される場合には、モルヒネの使用はできる限り避けオピオイドローテーションを行うことがQOL(Quality of Life)向上に役立つ。

表5 オピオイドローテーションにおける換算表

薬 剤	経口モルヒネ	経口オキシコドン	経皮・経静脈フェンタニル
等価量	1	2/3	1/100

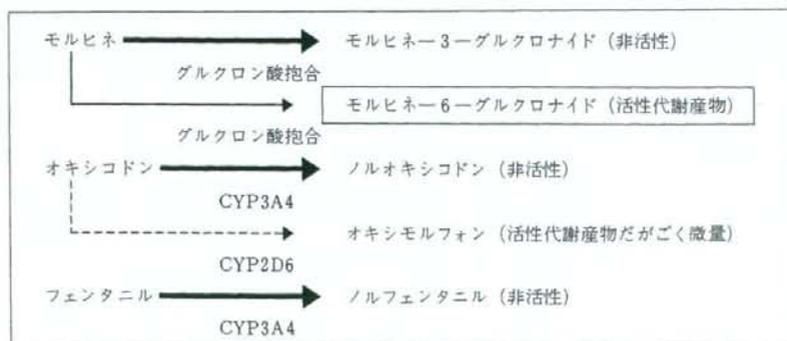


図6 強オピオイドの代謝