

前面に出てしまい、かえって苦痛を増す症例もある。つぎで紹介する症例のようにとくに、マッサージによって鎮痛効果が得られるような痛みに対してはとくに鍼灸治療の効果が期待できる。

## 2) がんの治療に関係する痛み

手術療法をはじめとして、化学療法、放射線治療などががんの治療に関与して多様な痛みが生ずる。術後疼痛に対しては硬膜外モルヒネ注入法はそれ以前の治療法とくらべて格段の鎮痛効果をもたらすようになった。しかし、頭頸部領域の手術後には創部痛自体より、後頭部から後頸部・肩にかけての疼痛に悩む患者が少なくない。術直後から術後長期にわたってひきつれ、突っ張るような疼痛が継続する。このような症例に対しては鍼灸治療によって鎮痛効果が得られる症例が多い。

## 3) 浮腫に伴う痛み

一般に、浮腫にはしびれや痛みを伴うことが多いが、現在、浮腫に対する治療法は確立されていない。清潔操作のもとにおこなう必要があるが、鍼灸治療によって浮腫が期待した以上に改善されることが多く、科学的に検証されるべきと感じている。浮腫そのものには効果がなかった患者でも、浮腫による不快感、しびれ、痛み、はった感じが軽快することが多く、継続を望む患者が多い。

## 4) しびれ

しびれの原因はがん患者においては多彩であり、がん患者のしびれを改善させる方法はいまだ確立されていない。しびれに対しては鎮痛補助薬が投与されることが多いが、いずれも不十分であることが多く、薬物療法に加え、鍼灸治療の効果が期待されている。長期的な効果の持続はみられないものの、施術当日は気持ちがりラックスし、つらさが和らぐ患者が多い。

## 5) 腹部膨満感、便秘

がんの病期が進むと腸管の動きが悪くなり、下剤を投与されなければ、通常の排便が得られない患者が多い。鍼灸治療では必ず腹部、背部に治療をおこない、腹部臓器の調整をおこなうことを基

本としている。鍼灸治療のみで頑固な便秘を解消することは不可能だが、便通を整えやすい状態にするといわれている。

## 6) 呼吸困難

呼吸困難は痛みよりつらい症状である。呼吸困難感を和らげるために、鎮痛目的で必要とされるよりもモルヒネを増量する必要であることが多い。鍼灸治療のみでは呼吸困難感を消失させることはできないが、治療中は呼吸が楽になる患者が少なくない。

## 4. 漢方に関する研究

漢方に関する研究は、北里大学研究所において花輪グループによって臨床研究、基礎研究の両方の領域でおこなわれている<sup>11)</sup>。

### 1) 目的:

代表的な乳癌の化学療法薬にタキサン系抗がん剤があるが、治療中および治療後の末梢神経障害の発生が問題となる。とくにパクリタキセルの場合過半数の患者に発生し、しばしばdose-limiting factorとなる。末梢神経障害によるしびれや痛みは西洋医学的には難治である。一方、漢方薬が有効であることは臨床的に経験されてきたが、系統的な臨床研究報告はない。また、その作用メカニズムに関する基礎研究も十分とはいえない。そこで、末梢神経障害に用いる漢方薬の1つ疎経活血湯（そけいかっけつとう）併用により、治療中や治療後に頻発する末梢神経障害が予防軽減されるかどうかを検討したいと考え、本研究を計画した。

研究計画としては、タキサン系抗がん剤（パクリタキセル/ドセタキセル）による乳癌治療中に生じる末梢神経障害が、漢方薬である疎経活血湯により予防軽減されるかを臨床的に検討する。さらにこのことが乳癌化学療法完遂率の向上に寄与するかも、あわせて検討をおこなう。2006年度は将来のRCTを見据え、予備的検討として対照薬を置かない前後比較試験を計画、北里大学病院での実施に向け北里大学病院倫理委員会に書類申

請をした。審査の結果、本研究は8月に実施を承認された。当初の計画より審査、承認手続きに時間がかかり、3ヵ月程度エントリー開始が遅れているが、現在はプロトコルにしたがい症例集積を進めている。予備的検討の結果を踏まえ、さらにRCTでの検討をおこなう予定である。また、パクリタキセル惹起性末梢神経障害モデルマウスを用いて、漢方薬の末梢神経障害改善効果を検討する。薬理的、病理学的な検討により、その作用機序を解明する。2006年度は、モデルマウス作成と実験系の確立に力を置き、2007年度は本格的に、漢方薬の投与により末梢神経障害の改善が得られるか検討する予定である。

本研究により、タキサン系抗がん剤惹起性の末梢神経障害に対する、漢方薬の臨床効果が明らかになることが期待される。同時に、漢方薬の併用が乳癌化学療法完遂率の向上に寄与するなら、患者のQOL (quality of life) 向上のみならず乳癌化学療法の治療効果や、生存率向上にもつながり、広く国民の医療水準向上に貢献するものと考えられる。

## 2) 方法:

### A. 臨床研究について

北里大学病院における、以下の適格条件をすべて満たす乳癌患者を対象とする。

- ①インフォームド・コンセントにより同意が得られている。
- ②タキサン系抗がん剤（パクリタキセル/ドセタキセル）を含む化学療法の新規対象者。
- ③初発、再発は問わない。

### B. 対照薬を置かない前後比較試験

エントリー パクリタキセル/ドセタキセル各20例以上を目標とする

漢方薬（疎経活血湯）投与

化学療法開始時点から開始し、予防効果をみる。投与期間は12または16週間（ドセタキセルはtri-weekly4コース計12週間、パクリタキセルはweekly4コース計16週間）

服用方法は、エキス2.5g 1日3回とする

このあいだしびれに対する鎮痛薬や安定剤などは、必要なら頓服的に服用可とする

## 3) 評価

（前値と各クール終了後、最終的には12または16週後）

しびれの改善程度を自己記入式アンケート（VAS、具体的に範囲も図示、NCI-CTCのスケール）で、他覚所見として、握力や音叉による振動覚検査などを評価

## 4) エンドポイント

疎経活血湯の化学療法時のしびれに対する臨床効果（予防効果）

疎経活血湯の化学療法時の骨髄抑制に及ぼす効果（造血改善効果）

疎経活血湯の「証」（漢方的な診察所見）による臨床効果等の差異

## 基礎研究について

### 方法:

植田らの方法に準じ、パクリタキセル惹起性末梢神経障害モデルマウスを作成。疎経活血湯をはじめとした漢方薬の投与により末梢神経障害の改善が得られるか、おもに行動薬理的手法を用いて検討する。病理学的に電顕などを用いて、末梢神経の変性などにつき検索、検討をおこなう。

## おわりに

がん患者は、身体症状、精神症状を含め多くの苦痛をもつことが多い。オピオイドによる疼痛治療によって強い痛みに対してはほぼ対抗できるようになっている。しかし、薬物療法が効きにくい苦痛に対しては、非薬物療法中でも人間がもともと持っている内因性鎮痛機序を介した鍼灸が患者のQOLの向上に貢献する可能性が高い。古くから非がん疼痛、基礎研究における有効性は示されているからである。緩和医療は決して末期だけでなく、治療に伴う苦痛緩和も緩和医療において重

要な課題であると認識されるようになっており、タキサン系、オンコピン系などの化学療法によって頻発する末梢神経障害のしびれに対する研究も開始されている。今後、臨床試験を中心とした鍼灸の有効性に関する研究の推進が望まれる。

漢方に関しても経験にもとづく使用がおこなわれているが、基礎研究、臨床研究を元にした科学的な根拠にもとづく、がん患者の症状緩和に関するガイドラインづくりが求められている。本研究はその一部を担うものであるが、1つ1つ可能なものをおこなっていくことが今後も重要であると考えられる。

#### ■ 文 献 ■

- 1) 平成18年度厚労省科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業），がん治療による副作用の緩和に関する統合医療の研究（主任研究者：下山直人）
- 2) 平成19年度厚労省科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業），がん治療による副作用の緩和に関する統合医療の研究（主任研究者：下山直人）
- 3) 渡邊裕：医家のためのわかりやすい鍼治療，金芳堂，京都，2001，pp.19

## 生涯教育

図2の下のように、治療とケアは、ともに必要で、病状によって、ウエイトが変わってくるだけなのです。

2006年6月に成立し、2007年4月より施行される「がん対策基本法」にも、放射線治療と緩和ケアに関する以下の条文があります。

第十四条 国及び地方公共団体は、手術、放射線療法、化学療法その他のがん医療に携わる専門的な知識及び技能を有する医師その他の医療従事者の育成を図るために必要な施策を講ずるものとする。

第十六条 国及び地方公共団体は、がん患者の状況に応じて疼(とう)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、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、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。

がん医療における治療とケアの両立が法律として明記されたこととなります。そもそも、「治癒」という言葉は、「治す」と「癒す」という2つの言葉から成り立っています。当たり前のことです。「治す」は医師が、「癒す」はナースが主に担当するのですが、医師だけの病院も、ナースだけの病院もあるはずはありません。「治す」と「癒す」は、がんが早期であろうと末期であろうと、どちらも必要なのです。そして、その架け橋が放射線治療なのだと思います。

## 2. 緩和医療の現状と今後の展望

国立がんセンター中央病院手術部長 下山直人

はじめに

緩和ケアの現状と今後の展望について述べる。本年4月よりがん対策基本法<sup>1)</sup>が実施され、緩和ケアを全国的に均質化させる気運が高まっている。日本における緩和ケアの発展は、1986年のモルヒネによるがん疼痛治療を中心としたWHOがん疼痛治療指針<sup>2)</sup>の発表を期にしていることは言うまでもない。それから20年が経過し、新しいオピオイド鎮痛薬、鎮痛薬の新しい投与経路が開発されただけでなく、緩和ケアのシステムに関して新しい流れが起こっている。保険診療報酬における緩和ケアチーム加算<sup>3)</sup>によって緩和ケアチー

ム数の全国的な増加が起こったこと、がん診療連携拠点病院における緩和ケアチームの必須化<sup>4)</sup>、それを介した緩和ケア教育のシステム作りが始まったことである。以下に関して講演を行った。

### 緩和ケアの教育

これまでの20年間は、WHO方式の普及に重点が置かれてきているが、現状ではまだ不十分なところが多い。この理由は、緩和ケアの教育に当たって、全国に均質化するためのシステムがないからだといえる。日本緩和医療学会による学会活動を通しての知識の普及が行われているが、臨床

## 生涯教育

研修を含めた緩和ケア教育システムの確立にはまだ時間がかかると思われる。また、それを作るに当たって重要な緩和ケア認定医制度の設立も現状でははっきりとしたアクションはみられない。多職種による学会のために医師のための認定医の設立には現状の形態では問題があるからである。

本来、緩和ケアは医師として基本的に持っている知識である。その点から考えると卒前教育、卒後教育の中での取り組みが不十分であるとも言える。文科省の中での緩和ケア医の育成に関する取り組みも予定されているが、がん診療連携拠点病院との連携も視野に入れたものといえる。

厚労省の方では、国立がんセンターがん対策情報センターを中心として、全国のがん診療連携拠点病院を介した教育システムの構築にすでに入っている。緩和医療学会、厚労省、文科省などが連携して、実効性のある教育システムの構築を行うことが望ましい。

## 緩和ケアチーム

当院では1999年6月より緩和ケアチームが立ち上がっている。緩和ケア医(4名)(麻酔科指導医、ペインクリニック学会認定医)、精神科医(1名)(精神腫瘍部)、専門看護師(2名)、薬剤師(2名)、ソーシャルワーカー(8名)、放射線腫瘍医(2名)、放射線診断医(IVR専門医2名)などで構成されている。もともとチーム加算が設定される前から行われており、がんセンターであるためがん患者のニーズが高いこともあり年間700例に対して診療を行っている。主治医(担当医)が中心であること、患者と主治医のニーズに基づいて行動することが緩和ケアチームの基本であると考えている。

平成14年に緩和ケアチーム加算が施行され、緩和ケアが保険診療上評価されるようになったこ

とにより、これまで緩和ケアチームを立ち上げていなかった病院でも、一人の医師を緩和ケア医に任命し、精神科医、専任看護師を集めチームを設立する傾向がみられるようになった。WHOの提言には、緩和ケアはがん末期のケアだけでなくがんという診断がついた時点で開始されるべき、と謳われている。緩和ケアチーム加算によって、多くの病院で早期からの緩和ケアを行う気運は結果的に高まったと言える。現在はそれを真の緩和ケアの改革につなげていくことができるかどうかの重要な時期に来ていると言える。また、緩和ケアチームを担っていくためには、早期からの苦痛の緩和としての治療に伴う痛みの治療にも精通している必要がある。がん患者は、それぞれが身体症状に限らず、精神的な苦痛、社会的な苦痛、スピリチュアルな苦痛を抱えており、それに対して積極的な全人的なケアが求められている。それらを患者の多様性も含めて考えていくと単一職種での対応は困難である。そこに緩和ケアチームを形成する必然性があるといえる<sup>5)</sup>。多くの専門性を持った職種がそれらに対応することで個々の患者に見合ったゴールの設定が可能となってくる。医師だけが中心となるのではなく、コメディカルも含めて、患者のニーズによってイニシアチブを誰がとるかが決まってくるのも新しい流れであると考えられる。

現状で、緩和ケア施行形態は、一般病棟での緩和ケアチーム、在宅ホスピスの3つであると考えられる。しかし、その中で勤務する緩和ケア医に求められる姿は多少異なっている。ホスピス・緩和ケア病棟や在宅ケアにおける緩和ケア医は、すべての苦痛に対してある程度オールマイティーであることが必要である。しかし、チームにおける緩和ケア医は、患者の担当医を支える緩和ケアチームのリーダーとしての役割が求められる。また、その医師の専門性によって臨的に何ができるか

## 生涯教育

は異なっていることもある。疼痛緩和のみに手一杯であった時代には麻酔科、放射線科出身者が多かったが、WHO方式の普及に伴ってがんの痛みが誰でも容易に行うことができるようになり、内科、外科出身者も多くなってきている。内科医、外科医と違い麻酔科医は痛みを取る上では特化しているが、一般的な緩和ケア医として緩和ケアチームを実践していく上では治療者側からの視点を持つことも重要であり、今後この点で麻酔科医に対する臨床腫瘍学に関する教育を受けるシステムも設立していく必要があると思われる<sup>6)</sup>。

緩和チームの加算をとるにあたって、チームのコアメンバーは緩和ケア医、精神科医、専門看護師と指定されている。しかし、薬剤師、ソーシャルワーカーの役割は緩和ケアチームを運営して行くに当たっては非常に重要であることは言うまでもない。現在は、がん診療連携拠点病院での緩和ケアチームの要件が作られつつある。

## 新しいオピオイドとオピオイドローテーション

モルヒネは現在でもがん疼痛治療において中心であることに間違いがないが、それ以外に現在では強オピオイドとしてフェンタニル、オキシコドンの3種類が使用可能となった。これらががん疼痛に使用されるオピオイドは、ほとんどが $\mu$ 受容体を中心に作用するものであるが、同じ $\mu$ 受容体作動薬であっても、鎮痛効果も含め、副作用のなか、副作用の種類など、異なる特徴を持っている場合が多いと言われている。その特徴を利用し、そのときの患者にあった状態に応じてオピオイドを選択・変更することをオピオイドローテーション(以下OR)とよんでいる<sup>7)</sup>。ORを行う理由としては、1. 鎮痛効果を高める、2. 副作用を低下させる、3. その他(患者のQOLの向上)であるが、日本ではオピオイドの種類が欧米に比べるとまだ少ないため、ORを行うにあたってま

だ多くの問題点を抱えている。安易なORは、オピオイド使用にあたっての副作用対策の基本的な技術を低下させてしまう可能性があるからである。適正なORにむけての基本方針、実際の使用法を述べる。

## 1) オピオイド療法の進歩

WHO方式の発表当時から比べると、NSAIDsに関しては脳、心血管系に問題が指摘されているがシクロオキゲナーゼ2の選択的阻害薬が発売されていたり、オピオイド製剤に関しても徐放製剤として1日2回投与で薬剤の血中濃度が安定するMSコンチン<sup>®</sup>、モルベス<sup>®</sup>、MSツワイスロン<sup>®</sup>などの新しい薬剤が発売されるようになってきている。モルヒネ徐放製剤では、1日に1回投与ですむ徐放製剤(カディアン<sup>®</sup>、ビーガード<sup>®</sup>)も使用可能となっており、速放製剤と徐放製剤が一定の割合で混合されている薬剤(パシーフ<sup>®</sup>)もあるため、モルヒネの徐放製剤に関しては選択に迷うくらいの種類が発売されている。その他のオピオイドとしては、モルヒネ製剤に加えフェンタニルパッチ<sup>®</sup>、オキシコンチン<sup>®</sup>などのモルヒネ以外の新しいオピオイド製剤が発売され、患者に合ったオピオイドを変更していくいわゆるORが可能になっている。また、それに伴って経口投与、静脈内投与、皮下投与、硬膜外・くも膜下投与以外にも座剤だけでなく、経皮製剤(フェンタニルのみ)、経鼻製剤などの新しい経路も開発されている。オピオイドの種類自体が増えたことにより、患者にあったオピオイドが選択できるようなオーダーメイドの疼痛治療も一部ではあるが次第に視野にはいってきている。しかし、新しい薬剤によって使いやすくなった面がある反面、いままでは予測できなかったような副作用が生じているものもある。例えば経皮製剤が熱によって皮膚が

## 生涯教育

らの薬剤の吸収量が変化することなどである<sup>3)</sup>。つまり、新しい製剤であってもよい点、悪い点があることを理解し使用すべきであるということである。

## 2) オピオイド製剤の基本構成と役割 (図1)

がん患者の痛みに対してオピオイド鎮痛薬の最小限の基本構成は、徐放製剤、速放製剤、注射剤の3つである。新しいオピオイドの開発は行われているが、これまでの傾向としてモルヒネ徐放製剤が主として発売されており、速放製剤がモルヒネしかなかったため、臨床ではその点で問題になることが時々みられた。副作用対策に対して、出来る限りに対策を立てたにもかかわらず、副作用が調節できないモルヒネ不耐性患者に対して、フェンタニルパッチすることが多いが、オピオイドをフェンタニルのような持続的な鎮痛薬に変更しても、フェンタニルには速放製剤がなく、対応に苦慮するケースのような場合である。従って、OR に関して、徐放製剤、速放製剤、ある時には静注製剤と必要な剤形がそろっているか考えなければならない。将来的には、すべての薬剤に関してそれらがそろっているように準備していく必要がある。速放製剤が必要な理由として、がん患者の痛みは時とともに強さも性質も変化することが多いが、がんの痛みは持続的な痛みだけでなく、間欠的な痛みがあるため、長く効く徐放製剤だけでなく、早く効く速放製剤が重要だからである。また、患者に合った鎮痛薬の量を決めていくためには適正量を決める (titrate) ことが必要であり、その点においても速放製剤の役割は大きい。そしてオピオイドの効き目、反応性を評価する上での速放製剤の役割も忘れてはならない。なおかつ静注・皮下注製剤が必要である理由として、その患者の全身状態の変化に伴って投与経

路を変更せざるを得ないことがあるからである。

	モルヒネ morphine (mg)	オキシコドン oxycodone (mg)	フェンタニル fentanyl (μg)
経口 徐放製剤	MSコンチン® (10,30,60) モルベス® (10,30,60) MSツワイスロン® (10,30,60) カディア® (30,60,120) ビーガード® (20,30,60,120) パシーブ® (10,30,60)	オキシコンチン® oxycontin (5,10,20,40)	—
速放	モルヒネ水 (オプ®) モルヒネ錠、錠	オキノーム® (10,30,60)	治験中
静注	1 A: 10mg/ml, 40mg/ml	パビナル®	1 A: 50 μg/ml
経皮	—	—	デュロテップ パッチ® (2.5,5.0,7.5,10.0)

図1

## 3) オピオイドローテーションの理由について

本来、オピオイドの使用に当たっては、その副作用である便秘、嘔気・嘔吐、眠気、排尿障害、かゆみ、せん妄などが出現する可能性をあらかじめ予測し早急に対応する必要がある。特に出現頻度の高い副作用である便秘、嘔気・嘔吐に関しては可能な限り予防的な対策を行うべきである。それを可能な限り十分に行った上で副作用の調節ができない場合に初めてモルヒネ不耐性と考へ、OR を検討すべきである。副作用の発生頻度、程度は患者によって著しく異なることが多く、患者それぞれの反応を把握しそれぞれの患者にあったオピオイドの投与ができるよう考えていく必要がある。オピオイドの種類はこれからも増えていく可能性は高い。副作用の少ない質の高いオピオイドが出現する可能性があっても基本的にはμオピオイド受容体レベルのものであれば患者それぞれによって副作用の程度は異なると考えられる。従って、上記に対する副作用対策は必要である。基本はμオピオイド受容体作動薬の基本であるモルヒネであり、その副作用に対する対策を習得していればその他のオピオイドの副作用対策も可能なことである。幸い速放製剤は、本年よりモル

## 生涯教育

ヒネに加えオキシコドンの速放製剤が発売され、経口投与によるオピオイド製剤においてはモルヒネ、オキシコドンといった2種類のオピオイド製剤によるローテーション（スイッチング）が可能となっている。速放製剤は特殊な状況を除いてモルヒネ、オキシコドンのどちらかを使用せざるを得ないため、その意味では徐放製剤、速放製剤、注射剤がそろっているモルヒネ製剤が現在でもオピオイドの中心であり、まず作用においても副作用においてもモルヒネに習熟することが重要であるということになる。

## 4) オピオイドの効きにくい痛みに対する対策

オピオイドを基本に従って使用すればがん性疼痛患者の80～90%以上が痛みから解放されるといわれているが、オピオイドの効きにくい痛みがあり、それに対する対策も知っておく必要がある。神経障害性疼痛はオピオイドが効きにくい痛みの典型である。それに対しては、抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬、NMDA受容体拮抗薬、ステロイドなどが経験的に勧められている<sup>9)</sup>。しかし、残念ながらそれぞれの薬剤はすべてがん性疼痛に対しては保険適応がなく、それぞれに対する臨床試験による有効性の検討が必要である。本年からNMDA受容体拮抗薬の中心であるケタミンが麻薬指定となったことなど、鎮痛補助薬の使用に関していくつかの新たな制限が加わったこともあり、これらの有効性に関して学会単位での臨床試験の計画

が必要である。

## 参考文献

- 1) がん対策基本法：<http://law.e-gov.go.jp/announce/H18HO098.html>
- 2) 武田文和（訳）：WHO方式がん疼痛治療法（がんの痛みからの解放）。金原出版、東京、1987、p45。
- 3) 緩和ケア診療加算：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/02/tp0222-1a.html>
- 4) がん診療連携拠点病院：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan04/index.html>
- 5) 高橋秀徳、戸谷美紀、下山直人：緩和ケアチームにおける緩和ケア医の役割、がん患者と対症療法15(2)：12-17、2004。
- 6) 下山直人、村上敏史、高橋秀徳：緩和ケアにおける麻酔科の役割、日医雑誌135(4)：806-808、2006。
- 7) 有田英子、斎藤勇一郎、鈴木正寛、他：わが国でのオピオイドローテーションにおける役割とその問題点、緩和医療学7(1)：23-31、2005。
- 8) 下山直人、下山恵美：フェンタニルパッチによる副作用の比較、鎮痛・オピオイド研究最前線（鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編）、P153-159、2002。
- 9) 下山直人、下山恵美：がん性疼痛の治療、p652-663、日本臨床麻酔学全書（花岡一雄編著）、真興交易医書出版、東京。



科学的根拠に基づく

# 乳癌 診療ガイドライン

## 5 疫学・予防

構造化抄録・検索式

CD-ROM付

2008年版

編集

日本乳癌学会

## 日本乳癌学会診療ガイドライン疫学・予防(第2版)作成委員一覧

### 診療ガイドライン委員会

渡辺 亨	主友会浜松オンコロジーセンター(腫瘍内科)[委員長]
中村 清吾	聖路加国際病院乳腺外科[副委員長]
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院乳腺科
大野 真司	国立病院機構九州がんセンター乳腺科
角田 博子	聖路加国際病院放射線科
徳田 裕	東海大学医学部乳腺・内分泌外科
光森 通英	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
向井 博文	国立がんセンター東病院化学療法科
村上 茂	広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科

### 診療ガイドライン疫学・予防小委員会

村上 茂	広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科[委員長]
岡村 仁	広島大学大学院保健学研究科
紅林 淳一	川崎医科大学乳腺甲状腺外科
黒井 克昌	都立駒込病院臨床試験科・外科
斎藤 信也	高知女子大学大学院健康生活科学研究科
平 成人	岡山大学医学部歯学部附属病院乳腺・内分泌外科
田口 哲也	大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科
坪野 吉孝	東北大学大学院法学研究科公共法政策専攻
徳永 えり子	九州大学大学院消化器・総合外科
山城 大泰	京都大学医学部附属病院乳腺外科
山本精一郎	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部
下妻晃二郎	立命館大学生命科学部生命医科学科[アドバイザー]

### 診療ガイドライン委員会評価委員会

高塚 雄一	関西労災病院乳腺外科[委員長]
佐野 宗明	新潟県労働衛生医学協会 新潟プレスト検診センター(外科)[副委員長]
田部井敏夫	埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科
福井 次矢	聖路加国際病院(内科)
光山 昌珠	北九州市立医療センター外科

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン

⑤ 疫学・予防 2008年版

(構造化抄録・検索式CD-ROM付) 定価(本体3,200円+税)

2005年6月10日 第1版発行

2008年9月26日 第2版第1刷発行

---

編集 日本乳癌学会

---

発行者 川井弘光

---

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14

電話 編集 \_\_\_\_\_ (03) 3811-7162

営業 \_\_\_\_\_ (03) 3811-7184

FAX \_\_\_\_\_ (03) 3813-0288

振替口座 \_\_\_\_\_ 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

©2005, 2008

換印省略

Printed in Japan

ISBN978-4-307-20249-7

印刷・製本/(株)真興社

**JCLS** < (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 >

付属 CD-ROM は、図書館等での非営利無料の貸出しに利用することができます。利用者から料金を徴収する場合は、著作権者の許諾が必要です。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません  
乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します

# 癌性疼痛と疼痛緩和

高橋秀徳/下山直人

Cancer pain management

癌の痛みは、患者の日常生活に大きな変化を引き起こす。癌性疼痛に対しては、WHO癌疼痛治療指針が標準的治療として近年徐々に普及してきており、全国各地でオピオイドが積極的に使用されるようになってきている。

## 癌性疼痛

癌性疼痛には、癌が直接の原因となった「狭義の癌性疼痛」のほか、抗癌治療に起因した痛みや、癌の進行に伴う全身衰弱に伴い二次的に発生した痛みなどが含まれる。

癌に伴うさまざまな苦痛が患者に与える影響については改めていうまでもないが、なかでも「痛み」は、癌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癌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、多くの患者は痛みで苦しむざるを得なかった。この状況を打破するべく世界保健機関(WHO)は、1986年に癌性疼痛治療のスタンダードとなるWHO癌性疼痛治療指針を発表した。これによって多くの癌性疼痛の緩和が得られることはすでに多くの研究によって示されており、なによりもこの方法を用いることによって、疼痛治療の専門家だけでなく誰もが段階的・系統的に癌性疼痛治療を進めることができるようになった。

## WHO 癌性疼痛治療指針(通称、WHO 方式)

以下に、WHO方式における5つの基本原則を示す。

### ① 経口投与を基本とする(by the mouth)

癌性疼痛治療の目標は普段の日常生活をいかに維持できるかにある。すなわち鎮痛薬は、可能な限り点滴ではなく自宅での使用も簡便な投与経路で用いることが望ましい。

### ② 時間を決めて服用する(by the clock)

痛みには、急性痛(acute pain)とその後に痛みが継続していく慢性痛(chronic pain)とがあるが、癌患者の痛みはそのほとんどが後者である。このため、癌性疼痛治療における鎮痛薬は、その作用時間を考え薬の効果が切れる前に次回分を投与し、その効果を継続できるようにすることが必要である。

### ③ 痛みの強さに応じた鎮痛効力の薬剤を選ぶ(by the ladder)

WHOラダー(図)に従い、痛みの強さに相応した鎮痛効力の薬を選択する。すなわち、弱い痛みには非オピオイド(消炎鎮痛薬、アセトアミノフェン)、強い痛みにはオピオイド(モルヒネ・オキシコドン・フェンタニル)、というものであり、決して生命予後の長短によって鎮痛薬を選ぶのではない。

### 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、痛みが和らぐのに必要十分な量であり、これには大きな個人差がある。効果と副作用とのバランスを考慮しながら目標設定を達成できるよう適宜増減して、その患者にあった適正量とともに探していく。疼痛緩和の第1目標には、痛みが妨げられない夜間の睡眠の確保、第2目標は安静時痛の緩和、そして第3目標として体動時痛の緩和を設定する。

### 用語解説——オピオイド

もともとはOpium-like(アヘン様のもの)に由来する語。ケシの未熟果実に傷をつけて、そこからにじみ出る乳液を集めて乾燥させたものがアヘンで、その主成分がモルヒネ。WHO方式におけるオピオイドとは、主として $\mu$ (ミュー)オピオイド受容体に作用することによって鎮痛効果を発揮するものを指す。

### 用語解説——オピオイドローテーション

同じ強オピオイドでもそれぞれ鎮痛効果・副作用の程度が異なる場合があり、ある強オピオイドをほかの強オピオイドに切り替えることによって鎮痛効果と副作用のバランスを改善し、全体的な疼痛マネージメントの質を高めること。

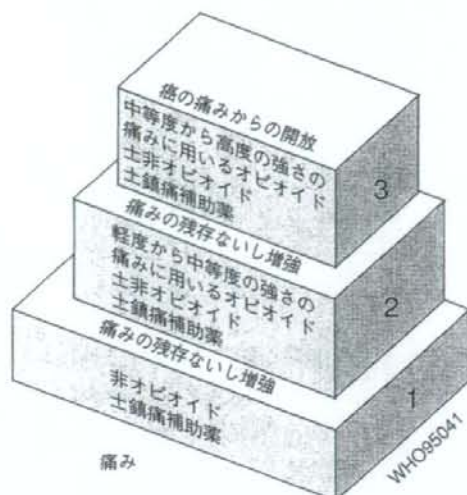


図 WHO 鎮痛薬ラダー

⑤ 細かい配慮をする (with attention to detail)

a. レスキューを用意する

癌の痛みは常に一定とは限らないため、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: breakthrough pain) への対処法をあらかじめ準備しておく。この際に用いる速効性のオピオイドをレスキューと呼ぶ。

b. 副作用対策を行う

オピオイドには副作用が必発であるため、投与開始の際には頻度の高い3大副作用(便秘・嘔気・眠気)についてあらかじめ患者に説明し、特に便秘と嘔気に対しては予防的に下剤と制吐薬を処方しておくことが重要である。また、オピオイドの適正量は鎮痛効果だけではなく副作用とのバランスで決まるため、副作用対策を継続的に、繰り返し行うことが必要である。

**難治性疼痛**

誰でもできる WHO 方式の普及によって、80~90%の癌患者の痛みを緩和できることが近年明らかになってきたが、逆にいえば残りの10~20%の痛みの緩和については通常の WHO 方式では不十分であるということでもあり、これらは「難治性疼痛」と呼ばれる。

難治性疼痛の病態としては、神経障害性疼痛の関与する痛みや骨転移部の体動時痛などがある。これに対するアプローチには、脊髄鎮痛法(硬膜外・クモ膜下投与)を含めたオピオイドの投与経路変更やオピオイドローテーション、鎮痛補助薬(抗癌薬、抗うつ薬など)の併用、放射線治療に代表される緩和的抗癌治療、骨セメントなどの IVR、各種神経ブロック、その他非薬物療法などが挙げられ、患者の病態や余命・今後の目標や方向性に依りて、それぞれの施設において提供可能な手段のなかから適宜選択する。

**References**

- 1) 厚生労働省・日本医師会 編: がん緩和ケアに関するマニュアル 改訂第2版. 成文社, 神奈川, 2005
- 2) 的場元弘: がん疼痛治療のレシピ. 春秋社, 東京, 2007
- 3) 高橋秀徳: がん診療レジデントマニュアル第4版. 医学書院, 東京, 2007
- 4) 高橋秀徳, 下山直人: 薬局 56: 1387-1392, 2005
- 5) 小川節郎 編: がん性疼痛管理 ベイクリニク別冊専号, 2006

**関連事項**

- 高カルシウム血症と骨転移▶▶▶ 234 頁
- 消化管毒性の支持療法▶▶▶ 260 頁
- 脊髄圧迫症候群▶▶▶ 264 頁
- 代替療法の位置づけ▶▶▶ 276 頁
- 緩和医療(終末期医療, 在宅ケア)▶▶▶ 278 頁

## 18. 疼痛管理

### 解説

治療に伴う痛み、苦痛の緩和は早期からの緩和ケアの施行の典型であり、幹細胞移植患者の抱える苦痛に対しては主治医を中心とした緩和ケア医、精神腫瘍医、看護師、薬剤師などのチームによる全人的な苦痛の緩和が必要である。モルヒネをはじめとしたオピオイドは末期がん患者だけでなく、治療に伴う苦痛緩和においても積極的に使用すべきである。

### はじめに

2007(平成19)年4月よりがん対策基本法が施行され、がん末期だけでなく早期からの緩和ケアも重要視されるようになった。また近年、がん治療法の進歩にしたがって、手術療法、化学療法、放射線療法などの治療法の拡大によって治療に伴う苦痛の緩和に関しても注目されるようになってきている。小児がん疼痛においては、すでにごんそのものによって起こっている痛みよりも、治療手技に伴う痛み、治療に伴う痛みの方が中心であるとさえいわれている。これまでのわが国の医療のなかで、治療に伴う痛みは、病気を治すためには仕方ないという理由で、患者が我慢を強いられてきたともいえる。診断の時点から継続的に緩和ケアを行っていくためには、これらを含めた治療法の確立、基準化を図る必要がある。

### 1. 痛みの種類

がん疼痛が発生する要因としては、1) 腫瘍の直接的な浸潤、圧迫によるもの、2) 治療に伴うものに分けられる<sup>1)</sup>。がんの治療に伴う痛みは、治療直後から起こる炎症などによる急性痛(acute pain)とその後に痛みが継続していく慢性痛(chronic pain)とに分けられる。そして、

痛みの発生機序から分類すると主として口内炎、骨痛などの体性痛(somatic pain)、消化管などの痛みに代表される内臓痛(visceral pain)、特に前述の体性神経の圧迫、障害などによって生じる神経障害性(因性)疼痛(neuropathic pain)に分類される。

1)のうち神経障害性疼痛には、肺癌の腕神経叢浸潤による上肢のしびれ、椎骨への転移による脊髄圧迫による下肢のしびれおよび痛み、2)のうちの神経障害性疼痛としては肺癌の開胸後痛、化学療法による四肢末梢のしびれ、痛みとして分類される。神経障害性疼痛の臨床的な実際の症状は、a)びりびり、ちくちく、電気が走る、といった間欠的な痛み、b)熱い、焼けるような、触ると痛い、しびれるような、皮をかぶったような、といった持続的な痛みが特徴的である。造血幹細胞移植に伴うものは、化学療法に伴う痛み、放射線療法に伴う治療に関連した痛みが主体となるが、もともと固形癌をもっている患者では腫瘍による痛みを当初からもっておりそれに対する治療が開始されている例もみられる。

## 2. 幹細胞移植に伴う苦痛の種類

当科に緩和ケアを依頼される患者を、移植の時期に分けると以下ようになる。造血幹細胞移植に伴う苦痛は多彩であり、痛みの強さ、性質も多彩である。また、時期によって使用できる薬剤の種類、投与経路が制限されることもあることが特徴であり、臨機応変に鎮痛薬を使い分けることが重要である。鎮痛薬による薬物療法は、痛みを根本的に治療する方法ではない。痛みの原因を解決することが可能であればそれが優先されるが、神経障害などが一度起こってしまい痛みが慢性化することもある。したがって、精神的なサポートも含め、主治医を中心とし、緩和ケア医、精神腫瘍医、看護師、薬剤師などが協力し、チームによる全人的なサポートを行うべきと考える。

### 1. 移植導入期

(1) 固形腫瘍の痛みに対する対応：固形腫瘍が対象となる機会はまだ少ないといわれているが、腫瘍による痛みをすでにもっている場合には基本的ながん疼痛対策をWHO方式<sup>1)</sup>に基づいて行う。体性痛である場合、神経障害性疼痛である場合、両者を合併している場合がある。

(2) 感染の予防：治療により免疫力が低下するため、感染による炎症性の痛みを起さないように可能な限り予防することが痛みの点からいえば重要である。真菌の治療、歯肉炎の治療が移植後の感染により鎮痛薬の使用が制限される治療が困難な痛みを予防することにつながるといわれている。

### 2. 前処置期

強力な化学療法、放射線療法により重篤な副作用として、口内炎、出血性膀胱炎などの疼痛

治療の依頼がある。経口投与が困難であること、血小板凝集抑制作用のある鎮痛薬が使いにくいことがあげられる。

### 3 移植期および移植後回復期

細胞が生着するまでの間にはさまざまな苦痛が発生する。比較的多いのが帯状疱疹による体性痛と神経障害性疼痛の合併である。当院ではヘルペス脊髄炎も経験している。感染による痛みでは、歯槽感染、中耳炎、痔瘻による痛みもみられる。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) 関連の腸炎による内臓痛、口内炎などの体性痛も治療の対象となっている。

### 4 慢性期

外来通院などで GVHD の口内炎の治療を行っている症例が数例ある。末梢性オピオイド製剤が臨床試験で使用されている。

## 3. 疼痛治療の実際

疼痛治療の基本は、経口投与が可能であれば経口投与で、疼痛の程度に応じて WHO 3 段階除痛ラダーにより、弱い痛みにはアセトアミノフェンまたは NSAIDs で、中等度の痛みにはリン酸コデインの経口投与、強い痛みには強オピオイド(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル)を使用する(表1)。持続的な痛みには徐放製剤、レスキューには速放(即効)製剤、経口投与以外には静注製剤、パッチ(貼付)製剤を使用する。移植に関連する痛みは、患者の全身状態により鎮痛薬の使用が制限されることが多い。NSAIDs は血小板凝集を抑制するため、血小板

表1 わが国における強オピオイド製剤

		モルヒネ morphine (mg)	オキシコドン oxycodone (mg)	フェンタニル fentanyl
経口	徐放製剤	MS コンチン® (10, 30, 60) モルベス® (10, 30, 60) MS ツワイスロン® (10, 30, 60) カディアン® (30, 60, 120) ピーガード® (20, 30, 60, 120) パシーフ® (10, 30, 60)	オキシコンチン® oxycontin (5, 10, 20, 40)	—
	速放	モルヒネ水(オプソ®) モルヒネ散, 錠	オキノーム® (10, 30, 60)	治験中
静注		1A : 10 mg/mL, 40 mg/mL	バピナール®	1A : 50 µg/mL
経皮		—	—	デュロテップ® パッチ (mg) (2.5, 5.0, 7.5, 10.0)



の減少があり出血傾向がある患者では可能な限り控える必要がある。その状態で感染、その他の原因による炎症の痛みが起こった場合には、NSAIDsが有効であっても制限されることがある。この場合は、血小板に影響のないアセトアミノフェンが使用されるが、抗炎症作用がなく効果が低いため、弱オピオイド製剤、強オピオイド製剤の低用量を勧めている。重症の口内炎などでは経口摂取が困難となり、食事だけでなく、鎮痛薬の経口投与ができない場合がある。Sucralfateなどによるうがい、欧米ではモルヒネによるうがい、リドカインビスカスによるうがいをはじめとして、各施設により独自のレジメンが報告されているが、いずれも不十分であることも多い。これに対して当院ではモルヒネの持続静注+ patient controlled analgesia (PCA)法により自己調節鎮痛法を行っている。開始量は成人でモルヒネ 10~15 mg/day、またはフェンタニル 200~300  $\mu$ g/dayの持続静注(当院ではオピオイドの1日投与量を生理食塩水を加え総量 10 mLとし、0.4 mL/hで持続静注)することで開始している。PCAを使用する場合には、1時間投与量をrescue doseとしている。Lockout interval(ボタンを押しても投与されない時間)は、10~15分が基本となっている。

神経障害性疼痛<sup>3)</sup>は、化学療法に伴う末梢神経障害、帯状疱疹による神経障害性疼痛、腫瘍による神経障害性疼痛(パンコースト型肺癌の腕神経叢障害など)に対しては、経口が可能であれば抗うつ薬(アモキサピン 25~50 mg/day、ノリトレン® 10~20 mg/dayなど)、抗けいれん薬(ガバペンチン 200~300 mg/ 眼前、クロナゼパム 0.5 mg/ 眼前)などの鎮痛補助薬を単独または組み合わせて使用している。経口摂取ができない場合には、ケタミン 50 mg/day、リドカイン 200 mg/day から持続静注で開始している。鎮痛補助薬はすべてが保険適応外であるため、院内での何らかの取り決めを行っておく必要がある。

#### 4. まとめ

治療に伴う疼痛が主であり、体性痛、神経障害性疼痛があること、患者の状態によって、NSAIDsの適応、投与経路の適応を検討すべきこと、精神的なサポートを含め、チームによる全人的な対応が必要であることなど、造血幹細胞移植に伴う患者の疼痛およびその治療法について述べた。

(下山恵美・下山直人)

#### 文献

- 1) 横田敏勝: 侵害受容性疼痛. 臨床医のための痛みのメカニズム 改訂第2版. 南江堂, 東京, 1997, 237-243
- 2) 武田文和訳 世界保健機関編: WHO 方式がん疼痛治療法. がんの痛みからの解放. 金原出版, 東京, 1987
- 3) 下山直人, 下山恵美: モルヒネが効きにくい痛みの治療. Pharma Medica 20 (6): 31-37, 2002

## 疼痛のメカニズム

下山 直人 鈴木 正寛 下山 恵美  
しもやま なおひと すずき まさひろ しもやま めぐみ

- がんの痛みは早急に適切に機序に基づいて治療されるべきである。
- 腫瘍によって起こる痛みは時期によって性質が異なっていくことが多い。
- がん性神経障害性疼痛は非生理的に不快な痛みが継続される状態である。
- 治療による痛みはほとんどが純粋な神経障害性疼痛であることが多い。
- 人間は自分である程度痛みを取る力を持っており、それを強めることも治療のひとつとなる。
- がんの痛みの発生機序に基づく NMDA 受容体拮抗薬も使用されている。

**Key Words** WHO 方式, モルヒネ, 治療による痛み, NMDA 受容体, 痛みの下行性抑制系

### はじめに

がん患者は末期になると約 70% が痛みを持っているといわれている。がんの痛みは、適切な対応を早急にしないと患者の QOL を著しく損なうことになる<sup>1)</sup>。がんの痛みはその 80~90% がモルヒネを中心とした WHO 方式によって改善するといわれているが、なかにはモルヒネの効きにくい痛みもあり、それらはがんの治療の進歩によってむしろ頻度が高くなっている可能性もある。もちろん痛みの種類は多く、疼痛の機序は単純なものではない。しかし、最近の分子生物学の進歩によって多くのことが次第に解明されるようになってきている。モルヒネによる治療は、だれでもできる幅広い痛みに対する治療法であり、これからも、がんの痛みの治療の中心となっていくと考えられる。そして、現在ではそれに加え、痛みの発生機序に基づく治療法を進展させていくことが必要である。本項では痛みの機序について述べる。

### □ がんの痛みの種類と性質

がんの痛みは多くは進行性であるが、時に急性増悪を起こしたり、慢性的な痛みに移行したりすることがある。そして、1 人の患者にいろいろな痛みが同時に起こる場合もある。人間の痛みの特徴としてもっとも大きい痛みが中心として認識されその他の痛みはそれによって抑制される、という性質があるため、局所的な痛みの治療によって、隠れていた痛みが新たに出現する場合もある。が

ん患者の痛みを治療、ケアするためには、痛みの性質の変化、治療による痛みの変化、そして悪化などに関しても知っておく必要がある。がん患者にみられる痛みには、大きく分けて以下の種類がある。① がん自体が原因となっている痛み、② 化学療法、放射線療法、手術療法など、治療によって起こる痛み、③ その他の痛み、である。

#### 1. がん自体が原因となる痛み

軟部組織浸潤、骨浸潤、骨転移の痛みがある。骨の痛みに関しては、初期の骨膜刺激の痛み（体性痛）、転移が増大し神経を圧迫することによって起こるしびれ、痛み（神経障害性疼痛）、四肢の骨の病的な骨折による急激な激しい痛み（急性痛、体性痛）など、同じ場所の痛みであっても時期によって変化することがある。したがって、痛みの経過を予測しながら、早期に疼痛対策を立てることが重要である。がん自体による痛みは侵害性疼痛と神経障害性疼痛が混在している混合型が多い。腹腔内腫瘍の場合、痛みは初期には臓痛、次第に腹膜などへ浸潤し体性痛を伴ってくるが、ともに侵害性疼痛である。

#### 2. 治療によって起こる痛み

化学療法、放射線療法時の口内炎などがある。口内炎は体性痛である。腫瘍切除に伴う上肢、下肢切断後の幻肢痛、断端肢痛、肺の手術後の開胸後痛などは、ほとんどが神経障害性疼痛であるが、開胸後痛、断端肢痛の場合、がんの再発自体の痛

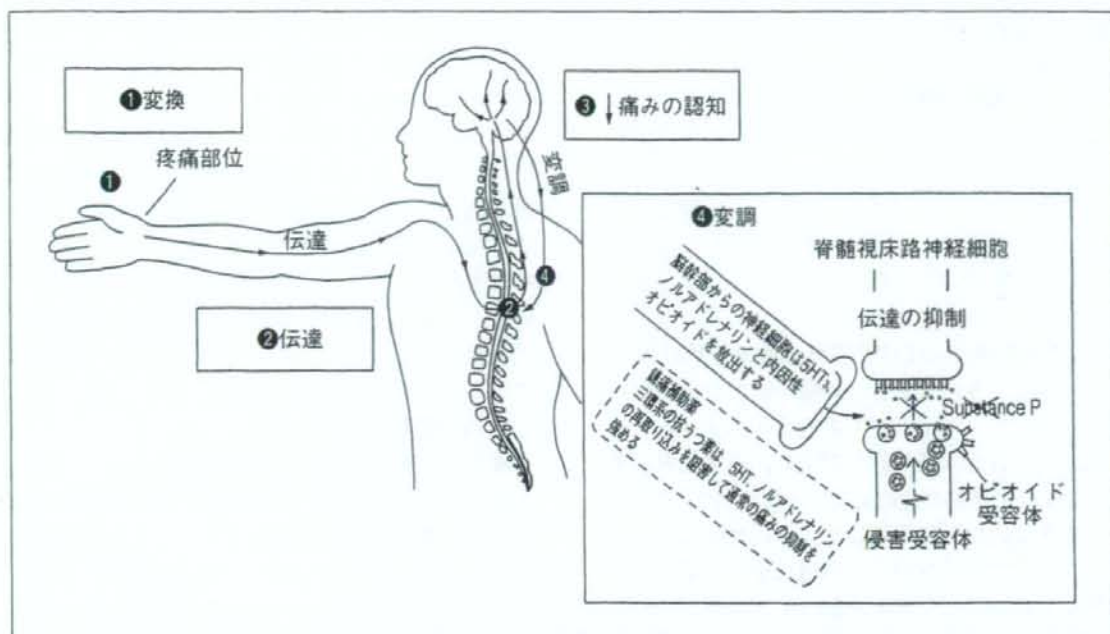


図1 痛みの伝達と変調

- ① Transduction (変換)：痛みを起こすエネルギーを変換する（化学的な刺激から電気的なものに）。末梢において侵害刺激が組織の障害を起こすと、このプロセスが起こる。損傷された細胞から誘発物質が放出される。
- ② Transmission (伝達)：傷害部位から発生した活動電位は脊髄へ伝達され、上行し高位中枢に達する。以下の三つの相がある。① 傷害部位から脊髄へ、② 脊髄から脳幹部、視床へ、③ 視床から大脳皮質へ。
- ③ Perception of pain (痛みの認知)：意識下の痛みの経験。
- ④ Modulation (変調)：侵害刺激の抑制。脳幹部から発した細胞から下行性に内因性のオピオイド、セロトニン (5-HT)、ノルエピネフリン (NE) などの抑制性の伝達物質が放出される。  
Antidepressants (抗うつ薬)：セロトニン (5-HT)、ノルエピネフリン (NE) の再取り込みを抑制し、痛みの認知を低下させる。

(下山直人, 下山恵美: モルヒネが効きにくい痛みの治療. Pharma Medica 20(6): 31-37, 2002 より引用)

みが共存している場合がある。化学療法で使用されるビンクリスチン、シスプラチン、パクリタキセルなどは、四肢末端の手袋、靴下型のしびれを中心とする神経障害性疼痛を起こすことが多い。通常、治療の終了とともに減退していくが、難治性のしびれ、疼痛を残す場合も時に見られる。

### 3. その他の痛み

褥創の痛み、筋肉痛など疾患とは関係がない痛みであるが、体性痛である。

このようにがんの痛みには発生要因によって多くの痛み分類される。しかし、痛みの発生、伝達、認知、変調という点では多くの共通点があると考えられる(図1)<sup>2)</sup>。がんの痛みは、侵害性疼痛の、① 体性痛 (somatic pain)、② 内臓痛 (visceral pain) と③ 神経障害性疼痛 (neuropathic pain) (純粋型、混合型) に分けられるが<sup>3)</sup>、④ 痛

みの変調 (人間が自分で痛みを調節する力) を含め、それぞれの機序に関して説明する。

### □ 体性痛

#### 1. 急性侵害受容刺激と末梢の受容体

人間の皮膚にはいろいろな刺激を感じる受容体がある。大きく分けると、触れることを感じる触覚、熱さ、冷たさといった温度の感覚、ピンで刺されたり、つねられたり、切られたりしたときの痛みの感覚である。痛みは、皮下に分布している神経自由終末という神経の末端の受容体で感じられる。その刺激は末梢神経を伝わって脊髄へ伝えられる。このなかで特に痛みを伝える神経は A $\delta$  線維、C 線維の 2 種類がある。前者の伝達速度は 6~30 m/s で、後者は 0.5~2.0 m/s である。C 線維はポリモーダル受容器によって、機械的な刺激、化学的な刺激、温熱など多種の刺激を伝える。A $\delta$

線維は、高閾値機械受容器によって主として機械的な刺激を伝える。一時的な侵害刺激の場合には、これらの刺激が中枢へ電気的に伝えられ、またもとに復するが、切り傷など不可逆的な刺激の場合には、末梢での炎症反応に伴いその後もそこから中枢への刺激を送り続ける。このように神経末端での各種の刺激は、神経に起動電位を引き起こし、その結果、電気的な活動によって痛みとして中枢に向かって伝達される。

## 2. 1次細胞から2次細胞への刺激の受け渡し

侵害刺激は多くの場合、脊髄の後角から脊髄内に入り、シナプスによって次の2次細胞へ伝えられる。この場合、電気的な刺激は、伝達物質の放出によって化学的な反応に変えられ、2次ニューロンでの電気的な活動を起こす。これまでこの伝達物質は不明であったが、A線維の伝達物質は、興奮性アミノ酸（グルタミン酸、アスパラギン酸）、C線維の伝達物質はそれらに加え、P物質などであることが推測されている。Rexedは脊髄の灰白質を細胞の形、大きさから10層に分け、後角にはそのうち6層までが分類されている。そのなかで、A $\delta$ 線維の多くは1, 5層に、C線維の多くは2層に終止することが報告されている。1, 5層からは反対側の外側脊髄視床路（新脊髄視床路）を通じてそのまま視床の後外側腹側核（VPL）へ投射される。この経路は痛みの識別、認識に関与するといわれている。2層は主として介在ニューロンであるため、刺激は5, 7, 8層を介して反対側の内側脊髄視床路などの旧脊髄視床路に入り、視床の中心外側核（CL）などに投射される。その後、ニューロンを変え大脳皮質へ投射される。この経路は痛みに伴う情動や、自律機能、運動機能の反応の誘発に関与する<sup>4)</sup>。

このように末梢に侵害刺激が加わった場合には、A線維による速い痛みの伝達、C線維による遅れた痛みの伝達が起こるが、侵害刺激が脊髄内に伝わった時点で、同じレベルでの前根の方から運動線維へ刺激が伝わることもある。逃避反射、屈筋反射とも呼ばれ、痛みを脳で認識する以前に屈筋群の収縮によって、侵害刺激から身を遠ざける仕組みである。

## □ 内臓痛

内臓痛は、実質臓器の牽引や腫脹による皮膜の伸展や管空臓器の内圧上昇による刺激によって惹

起される疼痛である。分布する侵害受容器は体性痛と同様にA $\delta$ とC線維の自由終末である。内臓神経の求心路はその臓器を支配している交感神経で、脊髄後根から後角に入り他の体性神経と同様に上行していると考えられている。内臓の支配領域と同じ高さの脊髄神経による痛みが内臓の痛みに伴って起こることを関連痛というが、これらは以上のような走行が関与していると考えられている。しかし、最近、後索-内側毛帯系も内臓の求心路として確認され、その破壊術ががん性疼痛に効くことが報告されている<sup>5)</sup>。

## □ 神経障害性疼痛

痛みの伝達は末梢からの入力が無くなった時点で途絶えるはずであり、通常は、痛みの原因が無くなった時点で痛みも消失する。しかし、痛みの原因が無くなった後も持続する痛みがあり、上述した伝達経路のみでは、このような痛みを説明することはできない。近年、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体という興奮性アミノ酸の受容体が関わっていることがわかってきた。

パンコースト型肺がんや仙骨神経叢浸潤などにみられる、モルヒネが効きにくい難治性の疼痛は神経障害性疼痛といわれ、がん患者のQuality of Life (QOL) を低下させる要因となる症候群である。このような痛みには、①末梢レベルでの機序、および、②中枢レベルでの機序が考えられている。

①末梢神経が損傷されると、初期には神経に障害性発射がみられる。また、再生過程で、sprouting（発芽）や神経腫形成が起こり、易興奮性や自発発射がみられる。これらは、末梢からの入力の増大をもたらす。

②中枢レベルでは以下のようなことが起きると考えられている。先に述べた痛みの伝達物質は、グルタミン酸など興奮性アミノ酸、P物質、ニューロキニンAなどであるが、グルタミン酸などが結合する受容体には、non-NMDA受容体、NMDA受容体などがあり、P物質の結合する受容体はNK (neurokinin)-1受容体、ニューロキニンAの受容体はNK-2受容体である。通常痛みの伝達はnon-NMDA受容体とNK-1, 2受容体を通じて行われるが、上述したような機序で末梢から持続的な刺激が伝わるとNMDA受容体を不活化しているMgイオンが