

# Baclofen as an Adjuvant Analgesic for Cancer Pain

Kinomi Yomiya, MD, Naoki Matsuo, MD, Shiro Tomiyasu, MD,  
Tetsusuke Yoshimoto, MD, Tomohiro Tamaki, MD,  
Tsutomu Suzuki, PhD, and Motohiro Matoba, MD, PhD

**Purpose:** Baclofen is a  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor agonist commonly used for managing many types of neuropathic pain. The effect of baclofen on cancer pain has not previously been studied. This retrospective study evaluated the efficacy of baclofen in patients with cancer pain.

**Methods:** We reviewed the medical records of all patients given baclofen orally as an analgesic for cancer at 5 institutions.

**Result:** Twenty-five patients received 10 to 40 mg of baclofen for cancer pain relief. Twenty patients have undergone neuropathic pain such as paroxysmal or

lancing, sharp, or like an electric shock. Baclofen was effective in 21 of 25 patients and significantly reduced Numeric Rating Scale (pain score, 0-10;  $P < .0001$ ). Nine patients reported mild adverse events: none of these 9 patients had to discontinue baclofen due to adverse events.

**Conclusion:** Our findings suggest that baclofen may be a useful adjuvant analgesic in the treatment of cancer pain.

**Keywords:** baclofen; GABA<sub>B</sub>; cancer pain; adjuvant analgesic; neuropathic pain; paroxysmal pain; Lioresal

## Introduction

Baclofen is a  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) derivative with an antispasmodic action and is used as a central acting muscle relaxant. GABA is a suppressive neurotransmitter widely distributed in the peripheral and central nervous systems.<sup>1</sup> GABA receptors have been classified into 3 subtypes to date, that is, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, and GABA<sub>C</sub> receptors,<sup>2</sup> and baclofen is considered to show its antispasmodic activity by activating GABA<sub>B</sub> receptors.<sup>3</sup>

From the Palliative Care Unit, Saitama Cancer Center, Saitama (KY, NM); Department of Anesthesia, Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital, Nagasaki (ST); Palliative Care Team, Social Insurance Chukyo Hospital, Nagoya (TY); Palliative Care Unit, Minami-Seishu Medical Center, Sapporo (TT); Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo (TS); and Department of Anesthesiology, School of Medicine Kitasato University, Sagami-hara (MM), Japan.

Address correspondence to: Kinomi Yomiya, Palliative Care Unit, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; e-mail: [yomi@cancer-c.pref.saitama.jp](mailto:yomi@cancer-c.pref.saitama.jp).

In addition, baclofen has been reported since 1975 to produce an analgesic effect by systemic administration in various experimental pain models,<sup>4-7</sup> and it has also been reported to be clinically effective for the management of neuropathic pain such as trigeminal neuralgia<sup>7-11</sup> and headache.<sup>12,13</sup>

Concerning the analgesic mechanism of baclofen, inhibition of Ca<sup>2+</sup> channels via GABA<sub>B</sub> receptors,<sup>14</sup> inhibition of the release of pain-causing agents such as substance P from the posterior horn of the spine,<sup>7</sup> direct inhibition of posterior horn neurons,<sup>15</sup> and inhibition of pain transmission in the thalamus<sup>16</sup> have been reported. Also, as the analgesic effect of baclofen is antagonized by GABA<sub>B</sub> antagonists but not by naloxone or GABA<sub>A</sub> antagonists, it is considered to be mediated selectively by GABA<sub>B</sub> receptors.<sup>6</sup> Moreover, baclofen, a GABA<sub>B</sub> receptor agonist, has been reported to show suppressive effects on allodynia and hyperalgesia in various neuropathic pain models.<sup>17,18</sup> In addition, because GABA<sub>B</sub> receptors are widely distributed in the central nervous system and A $\delta$  and C fiber nerve terminals

Table 1. Ramsay Sedation Score<sup>21</sup>

Ramsay Sedation Score
1. Awake: anxious and agitated or restless or both
2. Awake: co-operative, orientated, and tranquil
3. Awake: responds to commands only
4. Asleep: brisk response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
5. Asleep: sluggish response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
6. Asleep: no response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus

involved in pain sensation, baclofen is expected to be effective as an analgesic.<sup>19</sup>

Furthermore, baclofen is mentioned as an adjuvant analgesic in the Guidelines for the Treatment of Cancer Pain by the Japanese Society for Palliative Medicine.<sup>20</sup>

However, there have been few reports evaluating the usefulness of baclofen in the management of cancer pain. In this study, we investigated patients that were administered baclofen for cancer pain at multiple facilities and evaluated its usefulness.

## Methods

### Participants

From February 2003 to May 2006, all patients administered baclofen (Lioresal or gabalon) for cancer pain on palliative care wards or by the palliative care teams of 5 facilities (8 patients at 2 facilities and 5, 3, and 1 patient at 1 facility each) were reviewed. The exclusion criteria were as follows.

- The dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), acetaminophen, or opioid was increased within 24 hours prior to the administration.
- The dose of an adjuvant analgesic was increased within 72 hours prior to the administration.
- The patient is receiving radiotherapy for palliation of pain.
- Chemotherapy was performed within 2 weeks prior to the administration.

Baclofen was used with oral consent by the patients at each facility because the management of cancer pain using baclofen is not covered by insurance.

Table 2. Support Team Assessment Schedule<sup>22</sup>—Evaluation of Nausea<sup>a</sup>

0 None.
1 Occasional or grumbling single or few symptom(s). Patient can pursue usual activity and is not bothered by symptoms.
2 Moderate distress, occasional bad days, symptoms limit some activity due to extent of disease.
3 Severe symptom(s) often present. Activities and concentration markedly affected by symptom(s).
4 Severe and continuous overwhelming symptom(s). Unable to think of other matters.

<sup>a</sup> Japanese version of the STAS (STAS-J) was used in this study to evaluate nausea.

## Evaluation

The charts of the patients were reviewed retrospectively. At each facility, the physicians participating in this study investigated the age and gender of the patients, cause of pain, pain occurrence pattern, nature of the pain, and drugs being administered for the palliation of pain. Pain intensity was evaluated using a numeric rating scale (NRS, 0-10), sleepiness using the Ramsay Sedation Score (RSS; Table 1),<sup>21</sup> and nausea using a Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J; Table 2).<sup>22</sup> Other adverse events were also evaluated. These evaluations were performed on the basis of the records on the day before the beginning of baclofen administration and on the day after its administration at a maintenance dose.

In this study, a 50% or greater reduction in pain on the NRS was regarded as "effective". A 30% reduction in pain was also reported.

These evaluation methods were agreed on by the physicians participating in this study.

## Statistical procedures

Pain evaluated using the NRS before and after baclofen administration was compared using Wilcoxon's signed rank test. SPSS ver. 12.0 was used for statistical analyses.

## Results

### Background

The subjects were 25 patients, consisting of 11 men and 14 women aged 46 to 77 years (mean, 63 years). Tables 3 and 4 show all participants. The cause of pain was spinal metastasis and pelvic plexus invasion

**Table 3.** Characteristics of Patients and Pain

Patient	Age	Sex	Origin of Cancer	Cause of Pain		Characteristics of Pain
1	52	F	Uterine cervix	Lumbosacral plexopathy	PAP	lancinating
2	74	M	Sacrum(chordoma)	Lumbosacral plexopathy	PAP	lancinating
3	58	F	Lung	Chest wall invasion	PAP	lancinating
4	59	M	Prostata	ESCC	PAP	sharp
5	77	M	Parotid gland	Cervical plexopathy	PAP	sharp
6	62	F	Lip (ACC)	Chest wall invasion	PAP	ESL
7	56	M	Lung	Bone metastasis	PAP	ESL
8	54	F	Hypopharynx	Glossopharyngeal neuralgia	PAP	lancinating, sharp, ESL
9	59	M	Colon	ESCC	PAP	dull
10	63	F	Lung	Chest wall invasion	PAP	dull
11	68	M	Renal pelvis	Retroperitoneal tumors invasion	PAP	dull
12	46	F	Colon	ESCC	PAP, PEP	lancinating
13	70	M	Lung	Bone metastasis	PAP, PEP	lancinating
14	61	M	Thalamus	Thalamic pain	PAP, PEP	lancinating, sharp, ESL, tingling
15	72	F	Uterine	Lumbosacral plexopathy, Bone metastasis	PAP, POP	sharp, tight
16	64	F	Uterine cervix	Lumbosacral plexopathy	PAP, PEP, POP	sharp
17	54	F	Pseudomyxoma peritonei	Lumbosacral plexopathy	PAP, PEP, POP	ESL, tingling
18	61	F	Breast	Brachial plexopathy	PEP	ESL, tingling, tight
19	73	M	Lung	ESCC	PEP	tingling
20	71	F	Malignant lymphoma	ESCC	PEP	tingling
21	64	F	Multiple myeloma	ESCC	PEP	tight
22	54	F	Lung	Chest wall invasion	PEP	tight
23	67	F	Hypopharynx	Cervical plexopathy	PEP	tight, dull
24	79	M	Lung	Chest wall invasion	PEP, POP	lancinating, tight
25	57	M	Rectum	Lumbosacral plexopathy	POP	lancinating, sharp

Abbreviations: ACC, adenoid cystic carcinoma; ESCC, epidural spinal cord compression; PAP, paroxysmal pain; PEP, persistent pain; POP, postural pain; ESL, electric shock-like.

in 6 each, thoracic wall invasion in 5, neck invasion in 3, bone metastasis in 2, and brachial plexus invasion, celiac plexus invasion, and thalamic pain in 1 each. The pain occurrence pattern was paroxysmal in 17, sustained in 12, and associated with body movements in 5 (some patients showed 2 or more pain occurrence patterns). The pain types were "lancinating" in 8, "sharp" in 7, "electric shock-like" in 6, "numbing" in 5, "squeezing" in 5, and "dull" in 4 (some patients showed 2 or more pain types).

Opioid was used in 19 patients. Among other drugs with analgesic effects, NSAIDs were used in 21, acetaminophen in 7, and adjuvant analgesics in 12 (Table 4).

### Doses of baclofen

The median initial dose (per day) was 10 mg (5-30 mg) in 1-3 divided doses (5 or 10 mg each), and the median maintenance dose (/day) was 20 mg (10-40 mg) in

2 to 4 divided doses (5 or 10 mg each; Table 5). In 9 cases the initial dose was the same as the maintenance dose. In the other 16 cases, the dose was increased every second day.

### Analgesic effect

Of the 25 patients, 84% (21 patients) had 50% or greater pain reduction on NRS which include 30% in pain reduction (Table 5). The NRS rating improved significantly ( $P < .0001$ ) after compared with before the administration (Figure 1).

### Adverse events

Sleepiness appeared in 6 patients (24%). The RSS was 2 (no sleepiness) in all these patients before the administration, but became 3 after the administration. Baclofen administration was discontinued in 2 of the 6 patients who complained of sleepiness, because pain was not alleviated. Baclofen was not

Table 4. Co-medication

Patient	Opioid (mg)	NSAIDs	Acetaminophen	Adjuvant Analgesics (mg)
1	TDF (7.5)	+	+ (2400)	-
2	TDF (20), Mor (60)	+	+ (1800)	Lidocaine (240)
3	TDF (2.5)	+	-	VPA (100)
4	Oxy (50)	+	-	IFEN (180), CZP (1)
5	-	+	-	-
6	TDF (60)	+	+ (3000)	IFEN (120), CZP (1), VPA (1200), MEX (300)
7	Oxy (40)	+	+	-
8	TDF (22.5)	+	-	-
9	Oxy (30)	+	-	CZP (1)
10	Oxy (150)	+	-	CZP (1)
11	Oxy (15)	+	-	-
12	I.V.Oxy (110), TDF (17.5)	+	-	Ketamine (100)
13	Oxy (15)	+	-	Ketamine (150)
14	-	-	-	CBZ (400)
15	Oxy (20)	+	-	-
16	-	-	-	-
17	-	-	-	CBZ (200), MEX (300)
18	-	+	-	-
19	TDF (10)	+	+ (2400)	IFEN (120), CZP (1) VPA (400)
20	Mor (30)	-	-	-
21	TDF (65), Oxy (440)	+	+ (3000)	IFEN (180), CZP (1), VPA (1200), FLE (150)
22	Oxy (80)	+	+	-
23	-	+	-	-
24	Oxy (10)	+	-	-
25	Oxy (80)	+	-	-

Abbreviations: CBZ, carbazepine; CZP, clonazepam; FRE, flecainide acetate; IFEN, ifenprodil tartrate; I.V. Oxy, I.V. oxycodone infusion; MEX, mexiletine hydrochloride; Mor, oral morphine; Oxy, oral oxycodone; TDF, transdermal fentanyl; VPA, sodium valproate.

discontinued or reduced in the other patients, in whom the administration was effective.

Nausea deteriorated in 2 patients, in whom the STAS-J score increased from 1 to 3 at 10 mg. Nausea was alleviated by the administration of an antiemetic (diphenhydramine-diprophylline in 1, risperidone in 1), and baclofen was not discontinued or reduced. In the 2 patients who complained of nausea before the administration (Patients 15 and 18), the level of nausea remained unchanged after the administration.

Lower limb weakness was noted in 1 patient, but a reduction or discontinuation of baclofen was unnecessary.

### Administration period

The administration was discontinued with death due to progression of cancer in 9 of the 21 patients in whom baclofen was effective. In the remaining 12 patients, the administration was still being continued as of June 30, 2006. The median administration

period in the 21 patients was 114 days (25-1606 days; Table 5).

### Discussion

This retrospective study suggested the usefulness of baclofen as an adjuvant analgesic for the control of cancer pain. There has been no report on the analgesic effect of baclofen against cancer pain according to our review of the literature.

Baclofen has been reported to be effective for the control of paroxysmal, lancinating, sharp, and electric shock-like pain of trigeminal neuralgia.<sup>8,9,23</sup> There were also a few reports stating that baclofen has been effective for the management of neuropathic pain in conditions such as tabes dorsalis, postherpetic neuralgia,<sup>10,24</sup> and glossopharyngeal neuralgia.<sup>25</sup> On the other hand, there have also been a small number of reports in which it showed no marked effect on pain due to diabetic neuropathy or spinal postherpetic neuralgia.<sup>24</sup> Clinical reports on the systemic

Table 5. Results of Oral Baclofen Administration

Patient	Baclofen		NRS		RSS		Other side effect	Treatment Duration (Days)
	Initial Dose (mg/day)	Final Dose (mg/day)	Pre-baclofen Pain Score (0-10)	Post-baclofen Pain Score (0-10)	Pre-baclofen	Post-baclofen		
1	15	25	5	2	2	2	nausea (STAS-J: 1 II 3)	83
2	15	30	8	0	2	2		100
3	5	10	6	3	2	2		200
4	20	20	8	8 <sup>a</sup>	2	3 <sup>b</sup>		28
5	15	30	6	2	2	3 <sup>b</sup>		50
6	5	15	6	0	2	2		730
7	10	40	6	0	2	2		26
8	10	20	8	2	2	2		171
9	10	10	4	0	2	2		25
10	10	10	5	5 <sup>a</sup>	2	2	Nausea (STAS-J: 1 II 3)	4
11	10	10	5	0	2	2		151
12	10	10	6	3	2	2		108
13	10	10	3	0	2	2		110
14	30	30	7	0	2	3 <sup>b</sup>		690
15	10	20	10	3	3	3		1606
16	10	20	10	0	2	2		127
17	20	20	7	2	2	3 <sup>b</sup>		44
18	10	30	7	7 <sup>a</sup>	2	3 <sup>b</sup>		7
19	5	15	7	1	2	3 <sup>b</sup>		61
20	5	15	10	0	2	2		114
21	15	30	6	2	2	2		410
22	10	20	4	4 <sup>a</sup>	2	2		22
23	15	30	5	2	2	2	Leg weakness	602
24	15	15	3	1	2	2		102
25	10	20	6	2	2	2		191

Abbreviations: NRS; Numeric Rating Scale (Pain score, 0-10); RSS, Ramsay Sedation Score; STAS-J: Japanese version of the Support Team Assessment Schedule.

<sup>a</sup> Case not showing analgesic effect.

<sup>b</sup> Case showing sleepiness.

administration of baclofen have been limited, and sufficient evaluation of pain types in which it is effective is impossible, but many reports have been concerned with neuropathic pain. In this study, consecutive patients administered baclofen were sampled, but this sampling was biased by the physicians' selection of patients, precluding evaluation of the types or nature of pain that can be effectively controlled by the agent. However, baclofen was found to be effective when it was administered to patients with neuropathic pain, such as that caused by pelvic plexus invasion, so that it is also likely to be effective for neuropathic cancer pain. In animal experiments, baclofen administered with opioid was reported to enhance the analgesic effect of opioid,<sup>2</sup> and baclofen is expected to be more useful for the

management of cancer pain, for which opioid administration is a basic treatment. Many patients administered baclofen in this study complained of paroxysmal pain and lancinating, sharp, or electric shock-like pain, which were interestingly in agreement with the types of non-cancer pain against which baclofen has been reported to be used. To evaluate the types of pain against which baclofen is more effective, prospective studies free of bias concerning the cause or nature of pain are necessary.

There is no established method for the administration of baclofen against cancer pain, but reports of its use against neuropathic pain, which has primarily been trigeminal neuralgia, were useful as references. Baclofen administration is often started at 10 to 30 mg/day, and, while observing the patients

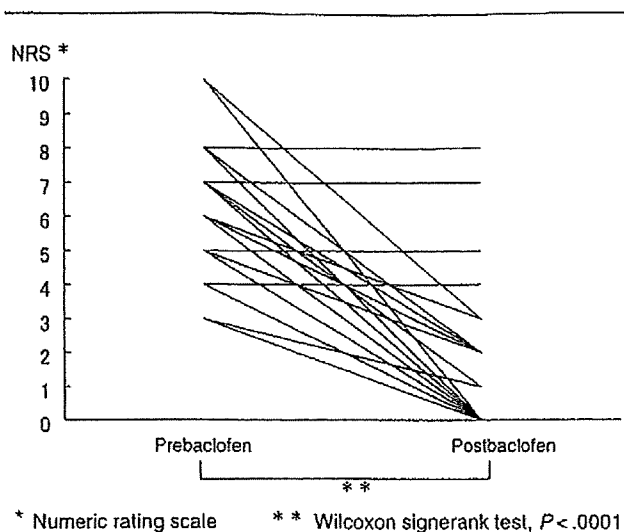


Figure 1. Changes in numeric rating scale (NRS) pain score. NRS was reduced in 21 of 25 patients.

for the analgesic effect and side effects, the dose is increased by 10 mg at a time to 80 mg. The maintenance dose is about 30 to 60 mg/day. The dose is increased every day, every 2 days, 2 times a week, or once a week.<sup>8,9,13,23-25</sup> It took about 2 hours for peak circulating concentration to take effect after oral baclofen was administered, and the half-life was 3 to 4 hours.<sup>26,27</sup> In addition, baclofen is mostly excreted in urine in an unmetabolized form, and about 80% is excreted within 24 hours. In this study, the effects of the drug were evaluated on the day after the administration, and both the analgesic effect and side effects could be evaluated the next day. Although its clearance rate is high, cancer patients, who may develop renal dysfunction during the course, must be carefully observed for side effects due to decreases in its excretion.

Of the 25 patients evaluated in this study, 50% or greater improvements in the condition on the NRS were observed in 21 by administering baclofen at an initial dose of 5 to 30 mg/day and increasing the dose to 40 mg depending on the symptoms. Therefore, the maintenance dose that was 10 mg or higher was considered to be appropriate as an initial dose.

Further, side effects such as sleepiness and gastrointestinal symptoms can be alleviated by starting baclofen administration at a low dose and increasing the dose slowly. The frequency of the occurrence of intolerable side effects despite these measures has been reported to be 10%.<sup>7</sup> Therefore, starting the administration at a lower dose is considered to be a

method to reduce side effects, even if no sufficient analgesic effect is expected at that dose. A practical interval of dose increases would be 1 day if no side effect is observed and several days to 1 week if there are side effects.

The doses in the patients who showed no change in pain on the NRS were 10 mg in 1, 20 mg in 2, and 30 mg in 1. Because the analgesic effect of baclofen is dose-dependent,<sup>5,9,18</sup> a desirable analgesic effect might have been obtained by increasing the dose. However, no further increase was possible, because sleepiness appeared in 1 patient each at 20 mg and 30 mg.

Sleepiness, weakness, and nausea are generally reported as problematic side effects. In this study, sleepiness was observed in 6 of the 25 patients, but they all wished to continue the use of baclofen, and there was no discontinuation or decrease of baclofen administration due to sleepiness. Discomfort caused by sleepiness varies among individuals. On using baclofen, it is important to pay attention to sleepiness and discomfort of the patients and to increase the dose by monitoring the state of pain.

Animal experiments have indicated that baclofen prevents nausea due to opioids.<sup>2</sup> Clinically, however, gastrointestinal symptoms and nausea/vomiting have been reported as side effects of baclofen administration.<sup>8,10,11</sup> In this study, nausea deteriorated in 2 patients, and no antiemetic effect of the administration was noted in patients who had nausea from before the administration. Because both patients complained of nausea before baclofen administration, it was considered to have been unrelated to baclofen administration.

Because baclofen is a muscle relaxant, weakness is a side effect that requires particular attention. However, weakness was noted in only 1 patient in this study.

In this study, sleepiness, nausea, and weakness were noted as adverse events, but they did not lead to a decrease or discontinuation of the administration of baclofen, and the drug was used safely in general.

In the patients evaluated in this study, the maximum duration of administration was 1606 days. Because the treatment of spastic paralysis is often prolonged, baclofen is likely to be administered over a long period. For these reasons, baclofen is generally regarded as a highly tolerable drug for long-term use.

These observations suggest that baclofen can be an alternative adjuvant analgesic for the management of cancer pain.

## Acknowledgments

This study was presented in the poster session at the 10th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC) that was held at Budapest, Hungary, in June 2007. This study was supported by the Symptom Control Research group (SCORE-G), Japan. We thank Minoru Narita, PhD, Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, for his useful comments on this paper.

## References

1. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, et al. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature*. 1980;283:92-94.
2. Suzuki T, Nurrochmad A, Ozaki M, et al. Effect of a selective GABA<sub>B</sub> receptor agonist baclofen on the mu-opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects. *Neuropharmacology*. 2005;49:1121-1131.
3. Hill DR, Bowery NG. 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA B sites in rat brain. *Nature*. 1981;290:149-152.
4. Cutting DA, Jordan CC. Alternative approaches to analgesia: baclofen as a model compound. *Br J Pharmacol*. 1975;54:71-79.
5. Levy RA, Proudfit HK. The analgesic action of baclofen [ $\beta$ -(4-chlorophenyl)- $\gamma$ -aminobutyric acid]. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;202:437-445.
6. Sawynok J. GABAergic mechanisms of analgesia: an update. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;26:463-474.
7. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9:500-509.
8. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS, Glass JD. Baclofen in trigeminal neuralgia: its effect on the spinal trigeminal nucleus: a pilot study. *Arch Neurol*. 1980;37:768-771.
9. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15:240-244.
10. Steardo L, Leo A, Marano E. Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. A clinical trial. *Eur Neurol*. 1984;23:51-55.
11. Parmar BS, Shah KH, Gandhi IC. Baclofen in trigeminal neuralgia—a clinical trial. *Indian J Dent Res*. 1989;1:109-113.
12. Hering-Hanit R. Baclofen for prevention of migraine. *Cephalalgia*. 1999;19:589-591.
13. Hering-Hanit R, Gadoth N. Baclofen in cluster headache. *Headache*. 2000;40:48-51.
14. Chen Q, Pan HL. Regulation of synaptic input to hypothalamic presympathetic neurons by GABA(B) receptors. *Neuroscience*. 2006;142:595-606.
15. Gwak YS, Tan HY, Nam TS, Paik KS, Hulsebosch CE, Leem JW. Activation of spinal GABA receptors attenuates chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2006;23:1111-1124.
16. Potes CS, Neto FL, Castro-Lopes JM. Inhibition of pain behavior by GABA(B) receptors in the thalamic ventrobasal complex: effect on normal rats subjected to the formalin test of nociception. *Brain Res*. 2006;1115:37-47.
17. Hwang JH, Yaksh TL. The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat. *Pain*. 1997;70:15-22.
18. Malan TP, Mata HP, Porreca F. Spinal GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2002;96:1161-1167.
19. Towers S, Princivalle A, Billinton A, et al. GABA<sub>B</sub> receptor protein and mRNA distribution in rat spinal cord and dorsal root ganglia. *Eur J Neurosci*. 2000;12:3201-3210.
20. Japanese Society for Palliative Medicine. Guideline for the management of cancer pain. Tokyo, Japan; 2000.
21. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;2:656-659.
22. Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J). *Palliat Support Care*. 2004;2:379-85.
23. Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH. Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology*. 1990;40:1493-1495.
24. Terrence CF, Fromm GH, Tenicela R. Baclofen as an analgesic in chronic peripheral nerve disease. *Eur Neurol*. 1985;24:380-385.
25. Ringel RA, Roy EP 3rd. Glossopharyngeal neuralgia: successful treatment with baclofen. *Ann Neurol*. 1987;21:514-515.
26. Faigle JW, Keberle H. The chemistry and kinetics of Lioresal. *Postgrad Med J*. 1972;48:9-13.
27. Knutsson E, Lindblom U, Martensson A. Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J Neurol Sci*. 1974;23:473-484.

がんの

ケーススタディ

これならすべての医師が  
痛みをとり除くことが  
できる

[監修]

埼玉医科大学客員教授

**武田文和**

国立がんセンター中央病院緩和医療科医長

**的場元弘**

痛みを

とる!



日本医事新報社



ISBN978-4-7849-6031-6  
C3047 ¥4500E



9784784960316

定価（本体4,500円+税）



1923047045003

ケーススタディ

がんの痛みを  
とらえる！



日本医事新報社

# 医療用麻薬 適正使用 ガイドンス

がん疼痛治療における  
医療用麻薬の使用と管理のガイドンス

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課

# 痛み・ ペインクリニック

1.

緩和医療最前線

.....43

国立がんセンター中央病院  
緩和ケアチーム、緩和医療科  
的場 元弘

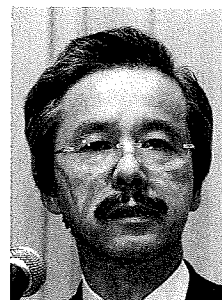


2.

局所麻酔薬の薬理と合併症

.....55

旭川医科大学 麻酔蘇生学講座  
岩崎 寛



3.

疼痛治療に必要なCTとMRI

.....65

積心会病院 ペインクリニックセンター  
表 圭一



# 緩和医療最前線

的場 元弘

国立がんセンター中央病院  
緩和ケアチーム、緩和医療科

2006年、「がん患者の置かれている状況に応じて本人の意思を十分に尊重して治療の選択ができるように」とうたった“がん対策基本法”が成立し、2007年4月1日より施行された。癌患者の苦痛のなかで最も頻度が高いものは、癌疼痛であるが、先進国におけるモルヒネの使用量の低さから考えても、十分な治療が行われている患者は少ないと考えられる。ここでは、疼痛治療を中心に、癌緩和医療の現在について解説する。

## がん対策基本法

2006年、がん対策基本法が成立し、2007年より施行されました。その基本理念は、

- ①がんの克服を目指し、がん移管する専門的、学際的または総合的な研究を推進するとともに、研究等の成果を普及・活用し、発展させること
- ②がん患者がその居住する地域にかかわらず、科学的知見にもとづく適切ながん医療を受けることができるようにすること
- ③がん患者がおかれている状況に応じ、本人の意向を十分に尊重して治療法等が選択できるようがん医療を提供する体制を整備すること

と、本人の意思を十分に尊重して、治療の選択ができるようにしなければならない、ということがうたわれています。

また、「がん患者の療養生活の質の維持向上」の第十六条<sup>\*1</sup>により、疼痛の緩和として、症状の緩和を行うことが、法律により義務づけられています。それから、患者の療養生活の維持向上に関する研修を医療機関はしっかり行わなければならないということ、患者の居宅におけるサポートもしっかりしなければならない、ということが示されてい

ます。

また、がん対策推進基本計画が策定されました（2007年6月）。このうち緩和医療に関係のあるものとしては、まず「患者・家族の苦痛軽減と療養生活の質の向上」が全体の目標とされています。これは癌の療養において非常に大きなことです。そして、重点課題と主な目標として、「がん治療の初期から緩和ケアを実施すること」、数値目標として「10年以内になん医療にかかわる全医師が緩和ケアの基本的な知識を習得すること」、が定められています。痛みの治療について麻酔科医が果たさなければならない役割は、非常に大きくなってきています。

## 麻薬管理マニュアル

図1は国際麻薬統制委員会が出しているデータで、各国のモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの消費量を、経口モルヒネの臨床容量で換算・積算したグラフです。モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルそれぞれで、国によって使用量にばらつきがありますが、総じて米国が一番多く、日本は世界のG7のなかで最も消費量が少ない、ということになります。

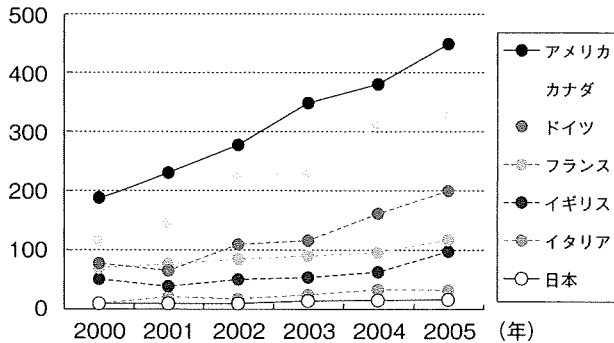
1996年から2000年頃までに、日本でのモルヒネの消費量は約100倍に増えていますが、それぐらいの増加では、他の先進国にまったく太刀打ちできないほど少ないということが、よくわかります。このような「鎮痛薬が十分

\*1 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。（下線、引用者）

▼図1 人口当たりの医療用麻薬の消費量の先進国間での比較  
(2006年国際麻薬統制委員会資料より算出)

モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンの合計消費量(鎮痛効果の強さを、モルヒネ1, オキシコドン1.5, フェンタニル100として計算)

(kg/百万人)



に使われていない」という状況は、重要な指標と考えています。

### 麻薬管理マニュアルの改定

2006年12月に厚生労働省の麻薬対策課では、麻薬管理マニュアル<sup>\*2</sup>の改定を行いました。

癌の痛みの治療にかかわる方にぜひ知っておいていただきたい改定点は、麻薬施用者である医師の指示によって、病院や診療所の薬剤師または看護師が、麻薬および麻薬処方箋を患者に届けることができるようになったという点です。これまで、法律上は薬剤師が届けることはできなかったのですが、4月の薬剤師法の改定で、まったく問題なく届けられるようになりました。

また、今までも、病棟に臨時にモルヒネの注射が置いてある場合があります。しかし、その場合は注射薬に限られていました。今回の改定では内服薬、坐薬、貼付薬、つまりMSコンチン、オキシコンチン、カディアンなどの内服薬、アンベックなどの坐剤、デュロテップパッチなどの貼付薬を、定数保管できるようになりました。これで、必要なときに薬剤部まで取りにいかなくても、仮払いをして、すみやかに使用できるようになりました。また、夜間・休日の対応としての仮払いも、もちろん注射以外でもできるようになったというのが大きな変化だと思います。

\*2 国立がんセンターがん対策情報センターのがん情報サービス (<http://www.ncc.go.jp/jp/cis/index.html>)にある医療者向け情報「医学情報」の中に麻薬の管理マニュアルについての項目がある。そこから、普通は都道府県や薬局におさまっているものなのでなかなか見ることができない「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」と「薬局における麻薬管理マニュアル」をPDFで落とすことができる。

もう一つ大きな変化があります。入院中の患者が、モルヒネやオキシコドンなどのレスキュードーズを自己管理することは認められず、病棟・病院管理ということで、いったんすべてが取り上げられていました。患者が痛くてナースコールを押すと、看護師がそれを金庫から持ってきて渡す、となるわけで、非常に手間がかかります。入院しているほうが、痛みを訴えてから鎮痛が行われるまでの時間が長いという現象が起こっていました。しかし、今回の改定で、本人にとっての最低限の量を自己管理することは差し支えないということが明記されました。今までも自己管理をしてはいけないとはどこにも書いてなかったのですが、今回はそれを明記することで患者にとってスムーズな鎮痛が可能になりました。休日や連休前には、本人に数日分を渡しておいて、自分で管理をしてもらうことができます。

ただ、これを実施しようとする、なくしたときには麻薬管理者の責任になるからということで、これだけでは各施設で実施してもらえない。そこで、これに関しては患者が自己管理をしている麻薬が紛失した場合においては、盗難の可能性がなければ事故届を出す必要もない、ということまで明記してあります。現場としてはかなり使いやすい状況になってきていると思います。

これは病院組織として決定しなければ動き出さないことであり、ぜひ組織のなかで話し合い、柔軟に運用していただきたいと思います。

## アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは、癌疼痛の治療にはあまり使われていないと思います。アセトアミノフェン自体は末梢でのCOX阻害作用がありません。解熱鎮痛作用はあっても、抗炎症作用がなく、胃腸障害や腎機能障害を起こしにくく、また血小板の凝集機能に影響せず、血小板機能が非常に悪い患者、腎障害がある患者でも非常に使いやすいというメリットがあります。

ただ、錠剤は200mgや300mgという比較的低規格のものしかなく、錠剤は少し大きめで、若干飲みにくいということがあります。原末と10倍散程度の散剤があります。解熱・鎮痛作用は、アスピリンと同等です。

臨床用量と毒性発現量の差が大きく、安全性は非常に高いのですが、実は、鎮痛メカニズムはよくわかっていません。肝毒性が強調されており、しばしば大きな問題とされていますが、比較的安全性の高い、欧米では最も優先的に使われる薬物の一つです。

投与量は、わが国の添付文書では1回300～500mg、

▼表1 アセトアミノフェンの投与量

		1回投与量	投与間隔	日投与量	1回最大投与量	1日最大投与量
日本	能書	300～500 mg	6～8時間	900～1500 mg	500 mg	1500 mg
	SCORE-G*	700～900 mg	6時間	2700～3600 mg	1000 mg	4000 mg
イギリス		500～1000 mg	4～6時間	2000 mg～		
アメリカ		650 mg	体重	4時間	3900 mg	1000 mg
		975 mg	≥ 50kg	6時間		
		10～15 mg/kg	体重	4時間		4000～6000 mg
		15～20 mg/kg	< 50kg	6時間		

\*Symptom Control Reserch Group の多施設研究による。

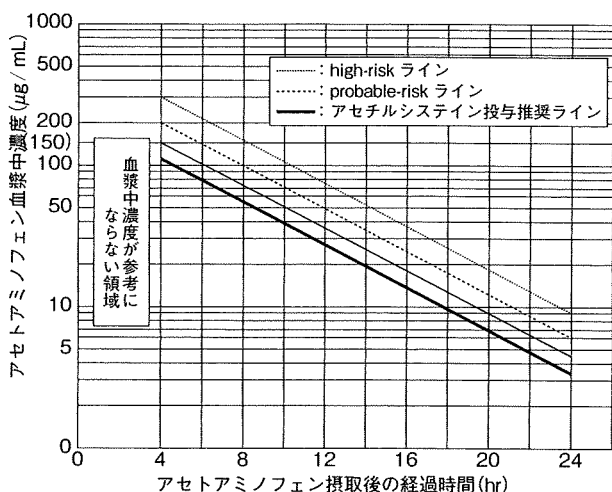
▼図2 アセトアミノフェンの血中濃度と肝障害リスク

(Anderson PO. Handbook of Clinical Drug Data, 10th ed. New York : McGraw-Hill, 2001 : 16. より)

重篤な肝毒性発現：投与後4時間で300 mg/L以上, 12時間で45 mg/L以上

肝毒性発現の関連性低い：投与後4時間で120 mg/L以下, 12時間で30 mg/L以下

細い点線がハイリスク, 少し太めの破線がリスクが出てくるというところ。そして, 実線が予防的に解毒剤を投与したほうがよい投与量である。

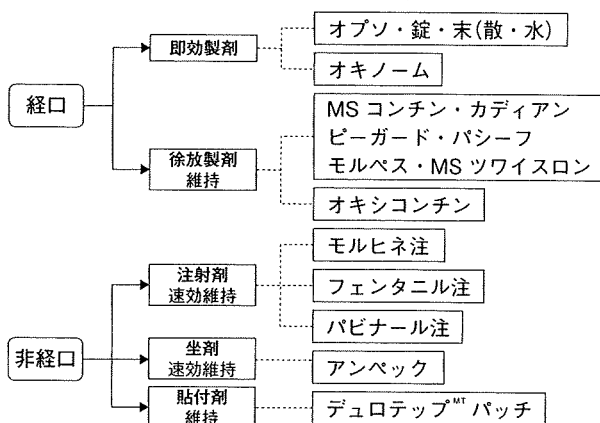


1日3～4回までで, 1日の最大投与量は1500 mgとなっています(表1)。欧米やアジアの一部の国では最大用量が4 gに設定されており, 多くの国が1日投与量の標準を4 gとしています。

投与量が少ないと解熱作用は出ますが, 鎮痛効果が十分ではないということで, SCORE-Gでは800 mg/回を中心に1日3～4回, 2.4～3.2 g程度の量で使うことが多くなっています。

アセトアミノフェンの血中濃度は比較的簡単に測定することができます。経口投与で1日用量2800 mg分4, 3200 mg分4, 4000 mg分4の場合の血中濃度については, Andersonの“Handbook of Clinical Drug Data”<sup>1)</sup>に示されたデータ(図2)が基準になります。重篤な肝毒性発現は投与後4時間で, 濃度が300 µg以上の場合,

▼図3 医療用麻薬製剤の剤形と製剤の選択



120 µg以下だと発現との関連性が低いとされています。われわれのデータでは8時間値や6時間値では, 安全性の高い数値領域にあり, 毒性発現域よりも血中濃度はかなり低いという結果です。

肝障害という副作用については, 普通の薬物の肝障害と同等に考えてよいと考えています。

## オピオイド

近年, オピオイドにはさまざまな製剤がそろってきました(図3)。経口薬には, 即効性のものでオプソやモルヒネ錠, 最近出たオキノームなどがあります。経口のモルヒネ徐放製剤には, MSコンチン, カディアン, ピーガード, パシーフ, モルペス, MSツワイスロンがあります。オキシコドン製剤であるオキシコンチン錠は, 使用頻度が著しく増えています。

非経口薬としては, 注射薬のモルヒネ注4%と1%, プレフィールドのモルヒネ注, フェンタニル注。それからパピナル注, これはオキシコドンとヒドロコタルニンの合剤で, 大正時代からある製剤です<sup>3)</sup>。坐薬としてはアンベックがあり, 貼付薬としてはデュロテップ<sup>MT</sup>パッチが

▼表2 定期投与に用いられるオピオイド製剤の特徴

	剤形	ラグタイム	Tmax	効果判定	半減期
塩酸モルヒネ徐放性剤					
パシーフ	CP	15～30分 (1時間)	40～60分	60分	11～13時間
硫酸モルヒネ徐放製剤					
MS コンチン	錠	1時間	2～4時間	2～4時間	2.6時間
カディアン	CP	1時間	6～8時間	6～8時間	5時間
ピーカード	錠	1時間	4～6時間	4～6時間	22時間
モルベス	細粒	0.5時間	2～4時間	2～4時間	7～9時間
MS ツワイスロン	CP	1時間	2～4時間	2～4時間	2時間
塩酸モルヒネ坐剤					
アンベック	坐剤	20分	1～2時間	1～2時間	4～6時間
塩酸オキシコドン徐放錠					
オキシコンチン	錠	1時間	2～3時間	2～4時間	6～9時間
フェンタニルパッチ					
デュロテップMT	貼付剤		20時間	20～24時間	23.5時間

あります。これらを組み合わせて治療を行います。オキシコドンについては神経障害性疼痛に対する有効性などが言われています。それぞれの薬物の特徴を表2に簡単にまとめました。

### ラグタイムに関連する問題

われわれが薬を使うときの問題の一つがラグタイムです。ラグタイムは、徐放性剤などの1回目の投与で問題になることはあっても、反復投与で安定した血中濃度になってしまっただけでは、あまり心配することはありません。

たとえば、パシーフのラグタイムは15～30分といわれていますが、5日間の反復投与時のデータではラグタイムは1時間で、ほかの薬と変わらないというデータもあります(図4)。他の徐放性のモルヒネ製剤のラグタイムをみると、モルベスの30分を除いて、ほとんどが1時間前後です。アンベックに関しては20分程度、オキシコンチンでは15～20分といった海外データがありますが、われわれが行った日本人のデータでは約1時間という結果でした。デュロテップパッチは2時間程度といわれています。

徐放製剤のなかには、半減期がそれほど長くないものもあります。1日1回の製剤では12時間程度、MSコンチンでは3時間足らずで、その後非常にゆっくりと、なだ

らかに血中濃度が減少していくことで作用が持続します。半減するまでの時間が比較的短い薬物では、投与回数を増やしたほうが効果的な場合もあると思います。

### オキシコドン

癌治療をされている方の中に、オキシコンチン錠は放出が非常に速いので、痛いときにこれを臨時で飲ませることでレスキュードーズとしても使えると考えて、オキノームを使う必要はない、と思っている方がいるようです。

北里大学病院の薬剤部との共同研究データでは(表3)、ラグタイムは1時間程度でした。1時間値のグラフの生データ、内服前と内服後1時間のデータです(図5)。8症例のデータがありますが、1時間値がほとんど上がっていないということがわかります。この結果からオキシコンチン錠でも、他の徐放製剤と同じように吸収が始まるまで1時間のタイムラグがあると考えています。したがって、オキシコンチン錠の定期内服直前であっても痛みがある場合にはレスキュードーズを飲ませるほうがよいということです。

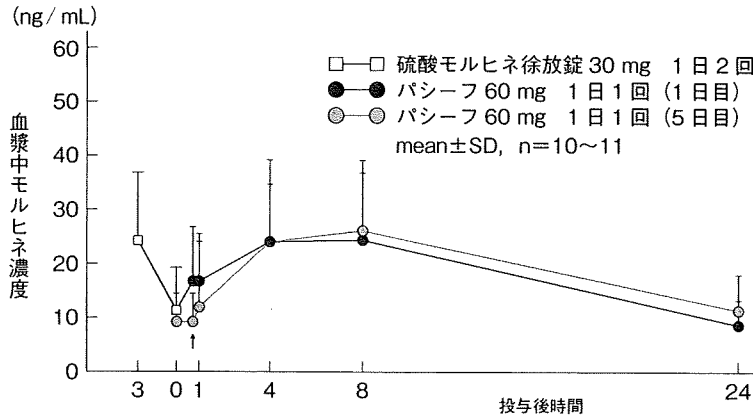
### フェンタニル

次に、フェンタニルパッチ<sup>\*4</sup>の血中濃度についてのデータを示します<sup>2)</sup>。図6は初回貼付のデータです。初回貼付では24時間経たないうちに急に上がる症例もあれば、3日かかって上がるもの、2日目をピークに下がるものもあり、動態はさまざまです。したがって、初回貼付の3日間で評価することは難しく、この間は痛みに応じて適切にレスキューしなければなりません。この最初の段階では患

\*3 基礎実験により、ヒドロコタルニンにはまったく作用がないことがわかっている。動物に投与できる限界量、副作用が出るかもしれないくらいの量を与えても、鎮痛作用もほとんどなければ、鎮痛増強作用もなく、なぜこれが入っているのかわからない。

\*4 フェンタニルMTパッチのデータでない点に注意。

▼図4 パシーフの反復投与によるラグタイムの変化  
(パシーフ製品情報概要から、改変)



↑投与後1時間値の血中濃度の上昇が認められない。

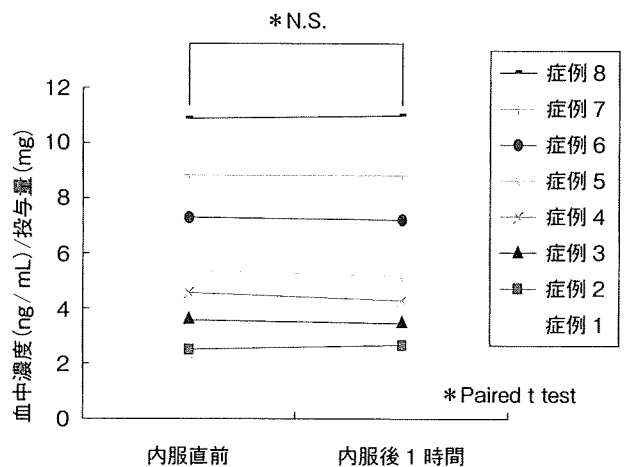
5日目	例数	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	AUC	変動度*
パシーフ	10例	28.4±13.4	8.2?±5.6	8.0±6.0	461.4±233.0	1.05±0.33

\*変動度 = (C<sub>max</sub> - C<sub>min</sub>) / C<sub>average</sub>

▼表3 オキシコドン徐放錠の薬物動態解析

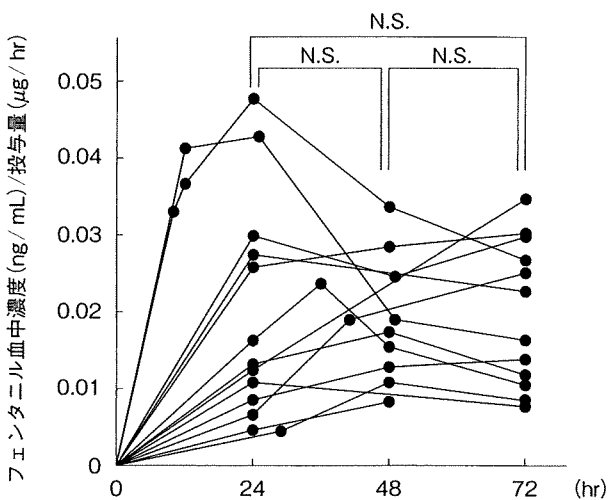
	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)	Ka (/hr)	Lag time (hr)
症例1	32.3	375	1.89	0.93
症例2	31.6	200	0.43	0.71
症例3	39.4	351	1.15	1.15
症例4	58.3	400	1.09	1.79
症例5	67.4	800	1.11	0.66
症例6	26.4	441	0.67	0.67
症例7	35.9	300	0.69	0.91
症例8	34.3	470	0.46	0.63
Mean SD	40.7 ± 14.4	417 ± 176	0.94 ± 0.48	1.04 ± 0.45

▼図5 投与前と投与後1時間における血中濃度の比較



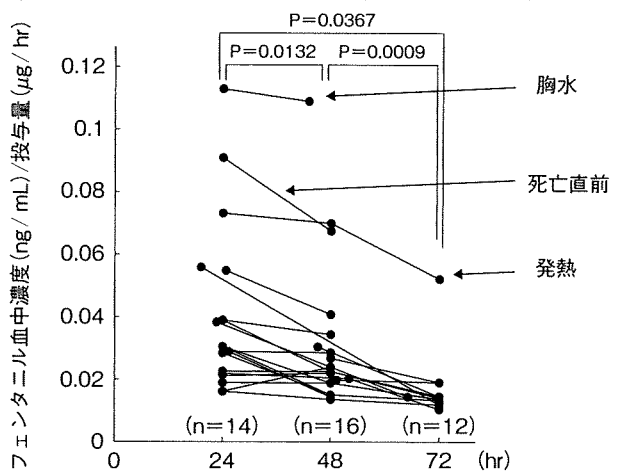
▼図6 貼付初回時のフェンタニル血中濃度推移

(Kokubun H, et al. Relationship between Serum Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage, and Intra-individual Variability in Fentanyl Concentration after Application of Fentanyl Patches in Patients with Cancer Pain. Jpn J Pharm Health Care Sci 2007 ; 33 : 200. より)



▼図7 貼付2回目以降のフェンタニル血中濃度推移

(Kokubun H, et al. Relationship between Serum Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage, and Intra-individual Variability in Fentanyl Concentration after Application of Fentanyl Patches in Patients with Cancer Pain. Jpn J Pharm Health Care Sci 2007 ; 33 : 200. より)





者が今後どうなるかということまではいえないので、レスキューの使い方が非常に大切になります。

一方、2回目の貼付以降になると、(図7)、貼付後24時間をピークに72時間にかけてすべて右肩下がりで血中濃度が下がっていきます。「3日目に痛い」ということが問題になることがあります。たとえば用量を上げると副作用が出たり、相変わらず3日目が痛くなるといった場合には、2日に1回貼り替えるような工夫が必要になってきます。

ただし、フェンタニルパッチが貼付されて3日後の残量を調べた報告があります。興味深いことに、患者によってパッチに残っているフェンタニルの量に差があるという結果が出ました。また、ある特定の看護師が貼ったものだけがフェンタニルの残量が多いということがわかりました。これは、きちんと貼らないとうまく放出ができない。つまり、鎮痛効果が上がらない可能性があるということを示しています。先に示したデータについても、そうした要素を考慮する必要があるかもしれません。

図7のグラフで非常に血中濃度が高くなっているものがありました。それは胸水が溜まっていた症例です。胸水貯留がある場合の血中濃度を示します(図8)。これは盲腸癌で胸水がある患者の症例です。初めの頃はシミュレーションされた予想血中濃度とそれほど大きく乖離した濃度は示していませんでした。その後、胸水量が増え痛みの変化に対しては、増量しています。その時期のデータをみると、血中濃度は非常に高くなっています。

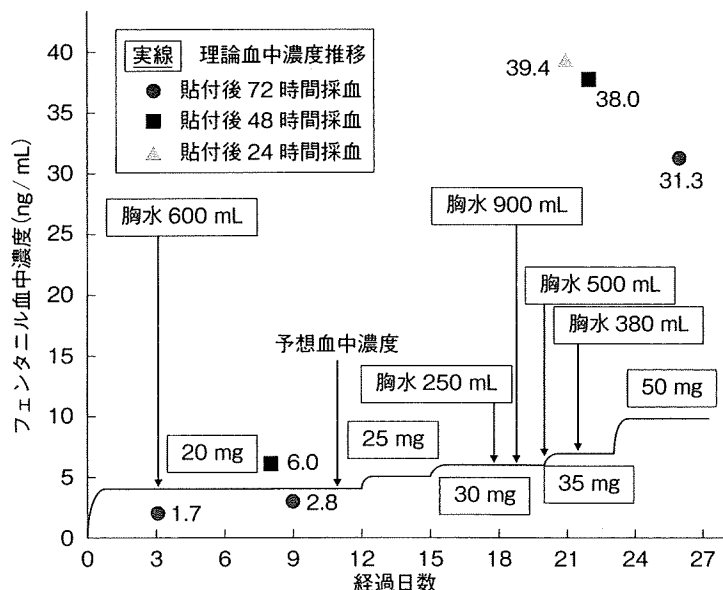
胸水や腹水があると、そこにフェンタニルやモルヒネが逃げていくので血中濃度は単純に下がる、という理屈が考えられなくもありません。しかし、フェンタニルやモルヒネなどは分布容積、体の血液以外に分布している量があるかにより薬物なので、むしろ胸水などが増えることによって循環血液量が減り、肝血流が落ちることで濃度が上がるというのが実際です。

### オピオイド使用時に呼吸抑制に注意すべき病態

このようなことを考えていくと、オピオイドで急激に呼吸抑制などが起こりやすい病態があることがわかります。モルヒネなどでは、腎障害があると呼吸抑制を起こしやすいということがわかっています(活性代謝物の蓄積)。モルヒネをずっと使っていて、徐々に腎障害がきた場合には、だんだん眠くなるというようなことがあるかもしれません。オキシコドンやフェンタニルで何かうまくいかないから久しぶりにモルヒネに戻したというようなときに、その間に極端に腎機能が落ちていたりすると、急激に副作用が出る可能性があります。

肝障害では通常、それほど大きな変化は急激には起こりません。短期間にまったく門脈血流が著しく低下するような肝不全が起これば別です。代謝の予備能力が非常に高い臓器なので、通常は肝不全の末期のような状況にならないと、呼吸抑制を起こすようなことは非常に少ないと思います。脱水のような状態(胸水、腹水、高度の浮腫なども)では、循環血液量の減少によって肝血流が低下し、その結

▼図8 胸水が貯留し血中濃度が上昇した症例  
盲腸癌、多発性骨転移、癌性胸膜炎、癌性腹膜炎の55歳の男性。貼付用量に対する添付文書上のデータから予想されるシミュレーションの血中濃度。



果肝代謝が低下して血中濃度の上昇と半減期の延長が非常に生じやすいと言えます。心不全も同様で、肝血流の低下によって急激に眠気が出たり呼吸抑制が起こることがあります。ですからあまり薬を変えていないのに、眠気とか呼吸抑制が急激に起こったときには、こういった病態を考えてみるのが大切です。

### レスキュードーズ Rescue Dose

レスキュードーズは普通に使われるようになってきました。経口のオキシコドンの場合、1日定期投与量の1/4～1/6を投与します。フェンタニルも経口モルヒネに換算し、その1/6が経口的なレスキューモルヒネの1回量ということになっています。また、腎障害のある患者では、経口オキシコドンかフェンタニル注を使用し、モルヒネの場合は半量から開始します。

ところが、1日投与量の経口モルヒネを6で割ると、割り切れないところが当然出てきます。その場合、たとえば5 mgの規格のものを粉でオーダーしなければいけないということになりますが、これは非常に不便です。そこでわれわれの共同研究のグループ（SCORE-G）では換算表<sup>3)</sup>をつくりました（表4）。たとえば20 mgの内服量に対して、6で割ると3.3 mgになるため、5 mgのレスキューだと多くなる、あるいは50 mgの1/6は8.3 mgで、10 mgのレスキューにすると多くなるなどの場合があります。逆に1/6量よりもレスキューが少なめになってしまう場合もあります。それを表4のようにおおざっぱに分けたときに、効果や副作用に差があるかどうかを調べてみました。

結果を述べると、鎮痛効果については、ほとんどの場合、ベースのオピオイドの量に対して表4に従って投与すると、鎮痛効果（NRS）が有意に認められました。また、表4の中で、少なめになってしまうグループと、ちょうど6で割れるグループと、相対的には多くなってしまいうグループたちで差が出るかをみたのですが、それもすべてのグループで同じように鎮痛効果が得られ、差がないことがわかりました。それから鎮静度に関し、眠気などの副作用が増すのかどうかを比べても差がなく、簡易化レスキュードーズで問題ないことがわかります。

今後はオキシコドンについても多施設で取り組んでいこうと思っています。

## 制吐薬

オピオイドの使用では、ドパミン受容体に作用したことによる吐き気、お腹の動きが悪くなり便秘がひどくなったこ

▼表4 モルヒネによるレスキュードーズ

徐放製剤内服量 (mg)	徐放製剤の1/6量 (mg)	簡易化レスキュードーズ
20	3.3	5 mg
30	5	
40	6.7	
50	8.3	10 mg
60	10	
70	11.7	
80	13.3	15 mg
90	15	
100	16.7	
110	18.3	20 mg
120	20	
130	23.3	

（富安志郎ほか：内服モルヒネレスキュードーズ簡略化の妥当性：5 mg単位で鎮痛効果と副作用の多施設調査。ペインクリニック2007；28：209-15.より）

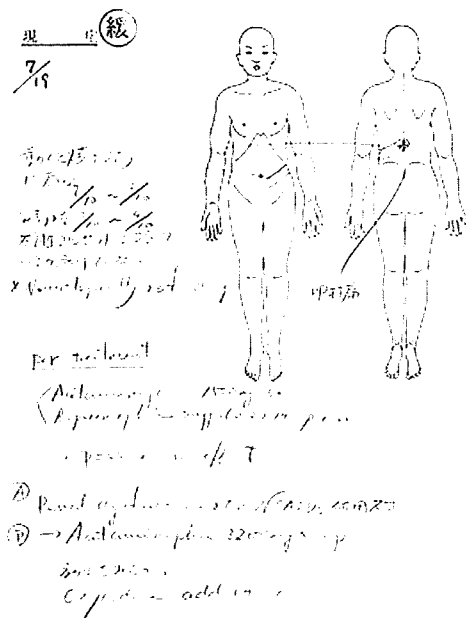
▼表5 オピオイドの使用に伴う嘔気・嘔吐への対応

1. ドパミン受容体拮抗薬
  - ・中枢のドパミン受容体を介した嘔気・嘔吐。中枢への移行性の高いものを選択。ハロペリドールはドパミン受容体拮抗作用は強いが、錐体外路症状の発生頻度が高い。
2. 消化管運動促進薬
  - ・中枢性にも消化管機能の抑制が生じ、胃内容が停滞しやすい。
  - ・ドンペリドンやメトクロプラミドはドパミン受容体拮抗薬であるが、中枢より末梢性の作用は強く、胃内容の停滞時間を短縮。
  - ・5HT4受容体刺激薬であるクエン酸モサプリドやモチリン受容体刺激作用のあるエリスロマイシンなど。
3. 抗ヒスタミン薬
  - ・前庭神経を介しためまいや浮遊感を伴う嘔気・嘔吐を生じる。抗ヒスタミン薬が有効。
4. 便秘対策
  - ・投与後数日以降に出現してくる嘔気・嘔吐は便秘が原因になっている可能性が高い。十分な便秘対策を！

とによる吐き気、めまい、前庭神経を介した吐き気など、さまざまな吐き気が生じます（表5）。オピオイドを開始した場合の吐き気は、嘔吐中枢を介したものの、D<sub>2</sub>受容体を介したものが中心であると考えてよいと思います。

平成18-19年度厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）における私たちのデータでは、モルヒネの経口薬、オキシコドンの経口薬、フェンタニルの貼付薬を、開始時に制吐薬なしで投与した症例と、プロクロロールジン（ノバミン）を併用した場合を比較しています。それによると、モルヒネ、オキシコドンでは、ともに約半数の人で吐き気がみられました。制吐薬を併用するとそれが大分圧縮され

▼図9 症例1：75歳の男性・多発性骨髄腫



平成X年7月腰痛で発症。MRIで多発性骨転移  
平成X+1年7月緩和ケア外来初診

- 8/9 VRS8 オキシコドン 20 mg 分2回  
アセトアミノフェン 3200 mg 分4回
- 8/16 VRS4 オキシコドン 30 mg 分2回  
→嘔気出現、便秘なし、化学療法なし
- 9/6 VRS2 嘔気継続・経口投与困難となる  
Hb7.1 ↓ Cr4.67 ↑  
フェンタニルパッチ 2.5 mg 開始(正午)  
18時オキシコドン最終内服
- 9/7 VRS 0 AMは嘔気持続、PMに消失

平成X+2年1月 Hb5.1, 肺炎, 譫妄併発  
ハロペリドール 2.5 mg/day 開始し, 譫妄は改善  
2月中旬より嚥下困難, 意欲低下, ほぼ寝たきり  
主治医は病状の悪化による衰弱と診断し家族に説明  
3月に入っても状況の悪化も改善もない  
本当に病状の悪化なのか?

↓  
プロラクチン 178.2 ng/mL ↑

ることがわかりました。半数以上に吐き気が出るということは、臨床の場では予防的な投与は絶対が必要だということになります。これに抗ヒスタミン薬を付加すると眠気の問題が出ることもあるため、症例に応じて対応することになるでしょう。

ただし、ノバミン（プロクロルペラジン）やセレネース（ハロペリドール）などを投与すると、ドパミン神経系をすべて遮断してしまいます。例えば、譫妄の陽性症状は抑えられます。同様に嘔気予防の場合の投与でも嘔吐中枢のD<sub>2</sub>受容体がブロックされますが、逆に陰性症状、すなわち元気がなくなる、自発性がなくなるといったパーキンソン症候群も起こす可能性があります。これらはプロクロルペラジンなどでも比較的にみられる症状です。

問題は、終末期の患者で寝たきりになる、嚥下障害が起きる、自発性がない、元気がないという状況が、実はこの薬物性のパーキンソン症候群である場合が、非常に多いのではないかという問題があります。

### 症例1 (図9)

症例を示します。75歳の男性。腰痛から発症し、MRIで多発性骨転移がわかりました。オキシコドンでコントロールしたが、吐き気が非常に強いということで、フェンタニルパッチに変更、一時期落ち着きました。

平成X+2年になってヘモグロビンが下がるなど、全身状態の低下が重なり、譫妄が生じたため入院してきました。ハロペリドールを定期的に点滴で入れるようにしたのですが、2月くらいから嚥下障害、意識低下、自発性の低

下などが次第に起こりました。主治医としては、これは終末期だから仕方がないという考え方だったのですが、1か月経ってもあまり状況が変わらない。終末期に1か月間、同じような状況が続くものなのかという率直な疑問から、その原因を調べたところ、薬物性パーキンソン症候群ではないか。ということで、プロラクチンを測定したところ、10 mg/mL以下が正常なのですが、178 ng/mLと非常に高値を示しました。この患者はハロペリドールをやめたことで1か月後には、ある程度動けるようになりました。

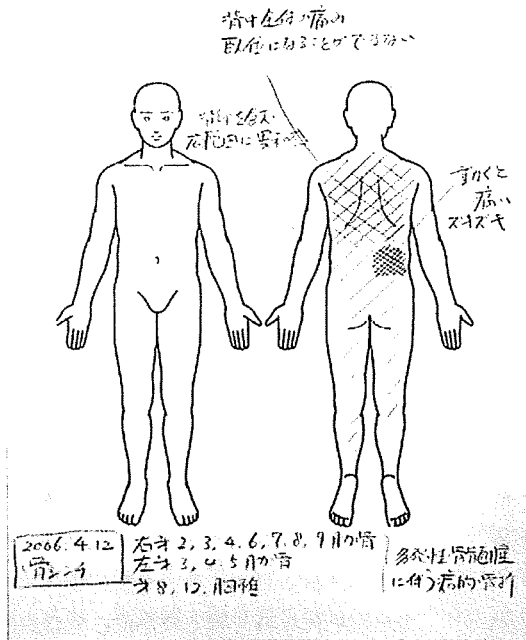
### 症例2 (図10)

57歳の男性。多発性骨髄腫で、第12胸椎に骨転移があり、多発性の肋骨転移があります。腰痛が強いということで、内科でオキシコドンを出したところ、激しい吐き気が出たので、オキシコドンを中止しました。しかし、非常に痛みが強かったので、プリンペランを併用してオキシコドンを再開。それでも痛みが治まらないので、セレネースが加わりました。そして化学療法が始まり、化学療法に対するセロトニン受容体拮抗薬も投与するようになりました。嘔気が改善せず、さらにノバミンを開始したところ、今度は痛みが背中など複数個所に広がるようになりました。

われわれが依頼されたときには、この患者は背中全体が痛いと言っていました。まったく動けないというわけではなく、本人は座っているほうが楽だと言います。胸椎に転移がある、あるいは肋骨に転移があるのに、動いたり座っているほうが楽なのは変だということで薬物性のパーキンソニズムを疑い、血清プロラクチンを測定しました。そし

▼図10 症例2：57歳の男性・多発性骨髄腫，第8，12胸椎転移，多発性肋骨転移腰痛と急性腎不全で発症（嘔気・嘔吐治療のための多剤併用の過程と，初期の痛みの部位）

初診時のボディーチャート



- 4月14日 骨髄生検で診断。
- 5月2日 オキシコドン徐放錠開始  
20 mg 分2回が開始さ。  
嘔気が改善せず，7日間  
休業
- 5月11日 疼痛の増悪し再開。プリンペラン 20 mg 分2回併用
- 5月14日 セレネース 2.5 mg (DIV) が開始
- 5月23日 オンコピン 0.4 mg，アドリアシン 12 mg，デカドロ 40 mg，カイトリル 3 mg，背部痛を訴えるようになり，オキシコドン 40 mg に増量
- 5月25日 嘔気改善せず，ノバミン 15 mg 分3回開始
- 5月30日 疼痛に加えて嘔気と便秘の増悪のため依頼

て，制吐薬をやめるためにオピオイドローテーションを行いました。血清プロラクチンは非常に高い値であり，メジャートランキライザーの多剤併用によるジストニアとアカシジアによるものと診断しました。

ジストニアとは，筋緊張で身体が張ったような状態になったり，ひどい人は首が曲がったような，要するに背中が凝った，首が凝ったというような状態です。このような状態に，じっとしてられないというアカシジアが重なったということになります。こうしたことを引き起こす薬物は，われわれが当然のように使っているもののなかに多くあるので，注意が必要になります（表6）。

薬物性錐体外路症状の診断には，症状として活動性が低下したり（寡動），うつ病ぽかったり，アカシジア（静座不能症）が加わったり。振戦はむしろ目立たない。悪化すると，嚥下障害，歩行障害，臥床傾向にあります。また，他覚的所見として，眉間をたたいて「目を開いていて」と言っても目を閉じてしまう Myerson 徴候で比較的簡単に診断ができます。患者の元気がないと思ったら，こうしたことから，簡単に判断できます。

呼吸困難

呼吸困難に関しては，さまざまな治療が行われています（表7）。最近主流になっているのは，どこでもできるというこ

▼表6 緩和領域で用いられる抗精神病薬と制吐薬

- プロクロルペラジン（ノバミン）
- メトクロプラミド（プリンペラン）
- ドンペリドン（ナウゼリン）
- クロルプロマジン（コントミン）
- ハロペリドール（セレネース）
- スルピリド（ドグマチール）

ともあって，呼吸困難にはモルヒネを使おうということ。モルヒネは二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制と鎮静効果で，呼吸困難の苦痛を和らげます。ジアゼパムも同じように二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制の作用がありますし，何よりも抗不安作用があります。眠気が出る程度の血中濃度で筋弛緩作用があり，緊張状態で筋肉が硬くなって動きにくい状況を和らげるのに役立ちます。フロセミドのネブライザー投与は，アレルギーの反応抑制といわれていましたが，現在は肺の伸展受容体の活動を亢進させたり，イリタント受容体の活動を抑制することで，呼吸困難を改善すると考えられています。

フェノバルビタールにも，二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制，抗不安作用，鎮静による呼吸困難の改善効果があります。ミダゾラムも同様に，二酸化炭素の蓄積に対する応答抑制による効果があることがわかっています。それぞれの効果発現までの時間や持続に関して，参考となる症例を示します。