

第1目標：痛みがなく安眠できる。

第2目標：安静時に痛みがない。

第3目標：体動時に痛みがない。

(3) 第1ステップとしてNSAIDsを投与する。一種類のNSAIDを開始する。プロドラック、選択的COX-2阻害薬が副作用を抑えるために推奨されるが、内服回数、錠剤の大きさ等で患者の状態に合わせて選択する。コキシブ系の心血管障害は、既存の他のNSAIDsと同等であることがわかった。胃潰瘍や腎障害、出血傾向がある患者には、アセトアミノフェンを選択する。主に脳に発現しているCOX-3を阻害する可能性が報告されている⁴⁾、抗炎症作用を持たない鎮痛薬である。0.5g前後を一回量とし、2gを標準投与とすることが多いが、患者の状態に応じて、0.5~3gの幅で検討する。

NSAIDs等の投与開始後、24時間は痛みを観察するが、著しい痛みや患者の不安が強い場合は、24時間をまたず第2または3ステップのオピオイド併用開始へ副作用に留意しながら進む。

(4) 第2・3ステップとしてオピオイドを併用開始する

処方組み合わせは、①~③とする。

① オピオイド：以下から一剤選択

モルヒネ 12mg/日~30mg/日 の中で至適量を選択する

または

オキシコドン 10mg/日~20mg/日

または

フェンタニル貼付剤(デュロテップMT[®]パッチ) 2.1mg/72時間

② NSAIDsまたはアセトアミノフェンを一剤

③ 副作用対策薬：緩下剤、制吐薬

良質な除痛効果を得るには、基本的に第2・3ステップに進んでもNSAIDsまたはアセトアミノフェンは中止しないことが、重要である。

① オピオイドの特徴と種類

オピオイドは、有効限界がない鎮痛薬で、μをはじめとするオピオイド受容体に作用するこ

とによって鎮痛作用を呈する。疼痛存在下の投与では、耐性や依存症の形成は低く、副作用に強弱はあるがすべてに便秘を認める。国内で、がん性疼痛に対し推奨されるオピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルである。各オピオイド間には、等力価換算比を目安として切り替えることが可能である(表1, 2)。

第2ステップに位置づけられるリン酸コデインは、肝臓で6~10:1の換算比でCYP2D6によりモルヒネに変換されるが、遺伝子多様性や酵素欠損の可能性(アジア人1%)から、効果に個人差があるため、同等のモルヒネ投与の方が安定している場合がある。

ペンタゾシンは、陶酔感などの精神症状を呈しやすく、モルヒネの部分的拮抗薬で、なお且つ有効限界があるため、切り替え時に痛みの増悪を招くことから、がん性疼痛には用いない。短期間で中止可能な疼痛、例えば、検査時疼痛、術後疼痛などが適応と考えている。

a. モルヒネ

特徴と留意点

腎障害下投与は避ける。

モルヒネは肝臓で、M-6-G、M-3-Gにグルクロン酸抱合を受け、M-6-Gは腎臓から排泄される。この中間代謝産物のM-6-Gは、鎮静、呼吸抑制作用を持つため、クレアチニン正常値を越えた患者には他のオピオイドを選択する。一方、呼吸困難感の緩和効果がある。

b. オキシコドン

特徴と留意点

CYP2D4、CYP3A4により肝代謝を受けるが、中間代謝産物は血中に微量に残存するにとどまり副次的症状を呈さないため、合併症のある患者においても比較的安全に使用できる。また、低用量の錠剤があるので、外来などでも用いやすい。骨疼痛、神経障害性疼痛に他のオピオイドより効果的なことがある。

・便秘に十分注意を要する。

・ゴーストピル：抜け殻となったオキシコドン

表1. 経口モルヒネ 30 mg に対する換算量

	経口		貼付薬	坐薬	皮下注	
リン酸コデイン	300 mg	6 ~ 10	—	—	—	—
モルヒネ	30 mg	2 1	—	20 mg	15 mg	50 ~ 100 ⁵⁾
オキシコドン	20 mg	3	—	—	—	—
フェンタニル	—	—	2.1 mg *	—	0.15 ~ 0.3 mg **	1

斜字は縦にその割合を示す

* MT パッチ (リザーバータイプの場合, 2.5 mg の半面貼付がほぼこれに相当する)

**MT2.1 mg からの薬剤放出量が, 皮下注 0.3 mg と同等. 吸収量はそれ以下.

表2. 徐放薬の等力価量の目安と対応する速放薬レスキュードースの1回量

フェンタニル貼付薬 (mg) MT (リザーバー)	経口モルヒネ*** (mg)	オキシコドン (mg) (オキチコンチン®)	徐放薬に対するレスキュー一回量		
			モルヒネ速放薬 (mg) (オプソ®)	モルヒネ坐薬 (mg) (アンパック坐薬®)	オキシコドン 速放薬 (mg) (オキノーム®)
2.1 * (-)**	30	20	5	10	2.5
4.2 * (2.5)**	60 × 1 ± 30	40 × 1 ± 20	10	10	5 ~ 10
8.4 * (5)**	60 × 2 ± 30	40 × 2 ± 20	20	10 ~ 20	15
12.6 * (7.5)**	60 × 3 ± 30	40 × 3 ± 20	30	20 ~ 30	20
16.8 * (10)**	60 × 4 ± 30	40 × 4 ± 20	40	30 ~ 40	25

* MT パッチフェンタニル含有量

**括弧内は旧型のリザーバータイプ含有量

***モルヒネ坐薬は経口量に 2/3 をかける

モルヒネ皮下注は経口量に 1/2 をかける

モルヒネ静注は経口量に 1/3 をかける

チン®が便中にそのまま出てくることがあるが、薬剤は放出されており、問題ないとされている。人工肛門の場合、見つかることが多い。

c. フェンタニル

従来のリザーバータイプから、2008年夏に発売されたマトリックスタイプに切り替わった。リザーバータイプ 2.5 mg (フェンタニル放出量 25 µg/時間, 経口モルヒネ 60 mg/日相当) はオピオイドの開始には多すぎて用いることができなかったが、マトリックスタイプ (MT) の最少量 2.1 mg (フェンタニル放出量 12.5 µg/時間, 経口モルヒネ 30 mg/日相当) は他のオピオイドで安全性の確認ができれば、開始初期に用いることが可能となった。

剤型変更に伴い同等の放出量を得るためには、今までより含有量が増量されたため mg の表示が変わり、取り間違えに十分な注意が必要である

(表2)。

注射においては、2008年4月からフェンタニル注が悪性腫瘍指導管理料の下で在宅投与を認められるようになった。

特徴と留意点

貼付薬は、経口がとれなくなった患者に投与可能である。長期間安定した疼痛管理には、経口が取れるときは経口オピオイドを使用し、貼付薬を必要とした時に、効果的に投与できるよう努める。注意点として、貼付したまま入浴ができるが熱い湯は避けること、電気毛布、カイロなどを用いると吸収がよくなり血中濃度が上昇することがあること、基本的には切って用いてはいけないが、万一切った場合は、使用しない側の取り扱いを検討しておくこと、他のオピオイドに切り替える場合は、12時間先行オピオイドを併用すること (血中薬剤濃度の上昇に約

半日を要するため)などが挙げられる。

② オピオイド開始方法

a. 設定の目安

オピオイド少量投与(目安:経口モルヒネにして12~20mg/日程度)か,十分量投与(目安:経口モルヒネにして30mgまたはそれ以上)から開始するかを選択する。

- ・痛みが比較的弱い
- ・高齢者(70歳程度)
- ・肝・腎障害がある
- ・疼痛はなく,呼吸困難感に対し開始する
- ・投与を検討しているオピオイドのすべての代謝酵素に拮抗する薬剤を併用している

これらがひとつでも当てはまれば少量開始とすることを勧める。

b. レスキュードースを準備する

定時薬に対し,臨時に服用する追加薬をさす。速放薬の塩酸モルヒネ,オプソ®,オキノーム®を用いる(表2)。経口困難時は,徐放薬であるがアンパック®坐薬を用いる。

経口または坐薬に換算し,1日定時量の1/4~1/8量を1回量とする。1時間開ければ3回/日までを目安とする(3回で前日の50%増)。

4) 量の調節方法(タイトレーション)

受容体を介するオピオイドは,受容体感受性の個別性,疼痛の多様性,代謝の個別性などから,患者個々で効果の出現は異なる。副作用なく導入ができれば,次に,疼痛が緩和されるように量調整を行い,これをタイトレーションという。オピオイドが疼痛に比較して過量となると眠気が出現し,不足となると疼痛が悪化する。経過中,眠気と除痛の程度を観察しながら微調整を行っていく。

(1) 増量方法

① 定時薬を増量する方法

モルヒネ経口投与量で,120mgまでは前日の50%増量,120mgを超えたときは前日の20~30%増量とし,間隔は2~3日毎の増量とするが,疼痛が強いときは呼吸回数が10回/分以上を目安

にして,この限りではない。

② レスキュードースを促しながら増量する方法

レスキュードースを複数回使用した場合,総オピオイド量(全レスキュー量+定時オピオイド量)を翌日の定時オピオイドに振り分けていく。

(2) 減量方法

急な減量は退薬症候(発汗,振戦,いらいら,下痢,腹痛など)を引き起こすため,15~20%ずつ減量していく。ただし,呼吸回数が少ないときは,この限りではない。

5) 同一薬剤の投与経路の変更方法

異なった投与経路間の等力価換算量の目安は,以下のようにになっている。

経口モルヒネ:坐薬:皮下注:静注:硬膜外
1:2/3:1/2:1/2~1/3:1/10~1/20

ただし,これも個別性が高いため,投与中の患者の眠気と疼痛をよく観察しながらタイトレーションを行うことが重要である。

(1) 直腸内投与

経口量から等しい坐薬量を計算し,分3(8時間毎)とする。

(2) 持続皮下注

前胸部や腹部の循環不全のない部位(浮腫や炎症部は避ける)を選び,27G翼状針または24Gサーフローを用いて皮下に留置し,1回/週の刺し変えを行う。透明なフィルムで固定し,発赤,硬結の観察のために針先はガーゼなどで覆わないようにする。発赤を認める場合は,適宜刺し変える。

投与量の計算は, $\{(1日総経口モルヒネ量(mg) \times 1/2 \div 24h) \text{ mg/h}\}$ が皮下注でのモルヒネ必要量であり,用いるポンプによって流速が固定されていれば,その流速でこのmgが入るように調整する。

6) オピオイドローテーション

副作用により治療に限界が生じたため,十分な除痛ができなくなったとき,一つのオピオイド

表3. オピオイドの副作用コントロール

症状	発生～継続期間	副作用発生の目安	対処開始時期	対処, 処方 (商品名)			
便秘	期間中継続	ほぼ100%	オピオイド開始時	緩下薬の表参照			
嘔気, 嘔吐	～2, 3週	30%	開始時に予防的に前投与も効果的	ノバミン® ルーラン® プリンペラン® トラベルミン®	5 mg 4 mg/回 15～30 mg 1錠/回	1～3回/日 1～3回/日 分3 1～3回/日	
眠気	～数日	鑑別診断が重要 25%	経過をみながら	減量・オピオイドローテーション お茶・コーヒー			
排尿障害	期間中継続	5%	経過をみながら	ベサコリン® ハルナール®	10～20 mg/回 0.2 mg/回	3回/日 1回/日	
呼吸抑制	(PO ₂ ↓)	開始時, 急な増量, 急性腎不全	腎機能, 投与スピードなど状況による	経過をみながら	減量, 一時中止, 酸素吸入		
	緊急			減量, 一時中止, ナロキソン	0.01 mg/回	RR > 10/分に安定するまで静注を繰り返す	
せん妄, 混乱	～数日	鑑別診断が重要	経過をみながら	オピオイドの減量 抗精神病薬 (リスパダール®等)			
めまい, ふうつき	～数日	5%以下	経過をみながら	減量, トラベルミン®など			
かゆみ, 発汗	期間中継続	5%以下	経過をみながら	抗ヒスタミン薬, ステロイド, オピオイドローテーション, 他剤へ変更			
ミオクローヌス	大量投与時		経過をみながら	リボトリール®	0.5～1 mg/回		

RR:呼吸数

ドから他のオピオイドに切り替えることをオピオイドローテーションという⁶⁾。例えば, 強い痛み, モルヒネを増量している過程で眠気が強くなり, 痛みが取れるところまで十分な増量ができなくなったとき, オキシコドンに切り替えていくような場合を指す。

(1) オピオイドローテーションの方法

- ① 現在のオピオイドの一日総量を計算する。
定時量 + レスキュードーズ = 一日総量
- ② 切り替えたいオピオイドの等力価量を計算する((2)参照)。
- ③ 切り替えたいオピオイドの等力価一日量から20%程度減量した量を目標量として設定する。
- ④ レスキュードーズの薬剤を選び, 量を計算する。
- ⑤ 現在のオピオイドから切り替えたいオピオイドに, 1/2～1/3ずつ2～3日かけ交差

させ, 切り替える。

- ⑥ 切り替えたオピオイドを除痛程度と副作用を観察しながら量の調整をはかる。

(2) 等力価比換算表

表1, 2を参照いただきたい。

7) オピオイドの副作用コントロール (表3)

(1) 便秘

経過中, オピオイド投与患者のほぼ全員に認める副作用で, 経口鎮痛薬の吸収を確保したり, 在宅に居られる期間を維持するためには, このコントロールが極めて重要である。軟便化と大腸ぜん動促進の両面からアプローチする(図2)。フェンタニルはモルヒネ, オキシコドンに比較して消化器症状が少ない傾向にある。しかしながら, 月単位で経過する間, オピオイドによる麻痺性イレウスを生じるケースもあるため, フェンタニルであっても緩下剤を併用する。

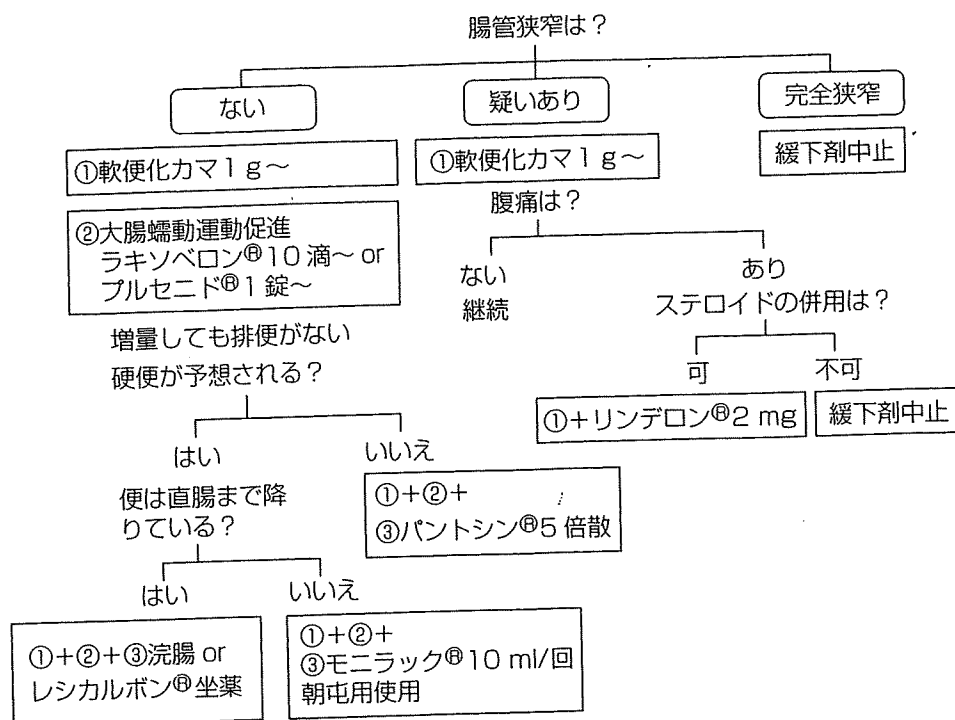


図2. 便秘のコントロールの考え方 (文献7より)

(2) 嘔吐

オピオイド使用患者の嘔吐・嘔気は、3つの経路が考えられる。①化学受容体のD2受容体を介した嘔吐、②前庭刺激から生じる嘔吐、③便秘等による末梢性の嘔吐で、①はモルヒネでは鎮痛効果におよぶ1/10程度の血中濃度で生じることがフェレットの実験で報告されている⁸⁾。よって、D2遮断効果がある中枢性制吐薬を予防的に投与始めに併用する。②は眩暈を伴うことがある嘔吐で、H1遮断効果がある薬剤が効果的である。トラベルミン®や多元受容体作用抗精神病薬(例 ジプレキサ®)などが有効である。後者を投与する場合は、精神科医等の意見を含めた検討が必要である。①、②は数日間から長くとも2週間程度で耐性を生じ、制吐薬を中止しても症状は出現しなくなるが、③による嘔吐は数週間後から生じる。従って、オピオイド開始から数週間経った嘔吐の場合、排便があると患者が話しても、念のため腹部単純X線写真を撮り、便の貯留状況を確認することを勧める。尚、オピオイド投与下の腹部膨満感は、便秘程度の不快感はオピオイドが消してしまっているため、患者

が腹部の張り感を訴えないからといって、便秘ではないと判断してはいけない。

8) 神経障害性疼痛への対応～鎮痛補助薬

オピオイド単剤では除痛困難な疼痛の代表的なものとして、神経障害性疼痛が挙げられる。これには、元来、鎮痛薬ではないが鎮痛作用を示す薬剤群である鎮痛補助薬が有効である。オピオイドの増量やレスキュードーズに反応が悪く除痛できない場合、画像と疼痛領域の比較などから神経障害性疼痛を疑った場合、鎮痛補助薬の併用を試みる。ただし、保険適応外投与となることから、院内、チーム内でコンセンサスを得ること、患者への副作用を含めた説明が重要である。また、いずれも効果発現まで時間がかかり、三環系抗うつ薬で3日から2週間、抗けいれん薬では1日から2週間程度要する。したがって、効果が無くてもこの程度の期間の内服継続を患者に事前に説明する。表4にまとめた。

表 4. 鎮痛補助薬 (文献7より)

一般名 抗うつ薬	商品名	開始量	維持量/日 ^{a)}	投与方法
アミトリプチリン	トリプタノール [®]	10 mg/回 眠前1回	10~75 mg	po
イミプラミン	トフラニール [®]	10 mg/回 眠前1回	10~75 mg	po
クロミプラミン	アナフラニール [®]	10 mg/回 眠前1回	10~100 mg	po, iv
アモキサピン	アモキサン [®]	10 mg/回 朝1回	10~75 mg	po
塩酸ミルナシبران	トレドミン [®]	15 mg/回 夕	15~60 mg	po
抗痙攣薬				
ガバペンチン	ガバペン [®]	200 mg/回 眠前1回	200~1,200 mg	po
カルバマゼピン	テグレトール [®]	100~200 mg/回 眠前1回	100~500 mg	po
バルプロ酸ナトリウム	デパケン [®]	100~200 mg/回 眠前1回	100~1,200 mg	po
フェニトイン	アレビアチン [®]	100 mg/回 眠前1回	100~300 mg	po, iv
クロナゼパム	リボトリール [®]	0.25~0.5 mg/回 眠前1回	0.25~3 mg	po
抗不整脈薬				
メキシレチン	メキシチール [®]	50~100 mg/回 3回/日	150~450 mg	po
リドカイン	静注キシロカイン [®]	300~500 mg/日	500~1,500 mg ^{b)}	24時間持続 csi/iv
N-methyl-D-aspartate receptor blockers				
酒石酸イフェンプロジル	セロクラール [®]	60 mg/日	60~120 mg	po
ケタミン	ケタラール [®]	50 mg/日	50~250 mg	24時間持続 csi/iv
中枢性筋弛緩薬				
バクロフェン	ギャバロン [®]	5~10 mg/日	5~30 mg	po
塩酸エペリゾン	ミオナル [®]	50 mg/日	50~150 mg	po
塩酸チザニジン	テルネリン [®]	3 mg/日	3~9 mg	po

a) 漸増法で鎮痛効果を観察し、それに必要な量を維持量とする。

b) 適宜、血中濃度測定を行い中毒域に達していないことを確認すること。不整脈に対する投与と同じ

おわりに

患者の疼痛の訴えを聞くと、すぐに鎮痛薬を検討しなければならないことがある。

しかしながら、基本的な姿勢として、疼痛があるから鎮痛薬を処方するのではない。疼痛があり患者が何らかの困りを感じていることに対し、耳を傾け、その解決の一つの方法として鎮痛薬を処方するのである。患者の困りを共に考えていき、少しでも心地よく過ごすことができれば、患者は潜在している力を自ら見出していく。そのことが、次のがん治療や不安で退院できなかった患者が家族と過ごす決心につながっていく。死を意識した患者や家族に私たちがで

きることは、できる限りの症状を緩和し、自らが持っている力を発揮できるように支援することではないかと患者に教えられてきたように思う。鎮痛薬は、そのための一つ的手段に過ぎず、麻薬を処方することが緩和ケアの全てではないことを最後に書き留めたい。

文 献

- 1) Sepúlveda C, et al: Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. J of Pain Symptom Manage 24 (2): 91-96, 2002 <http://www.sciencedirect.com/science/journal/08853924>
- 2) World Health Organization: WHO Definition of Palliative Care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/index.html>
- 3) 世界機関編、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、金原出版、東京、1996。

- 4) Bazan NG, et al : Lipid signals in pain control. *Nature* 420 : 135-138, 2002.
- 5) Levy MH : Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 336 (13) : 962-963, 1996.
- 6) Indelicato RA, et al : Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *Clin Oncol* 20(1) : 348-352, 2002.
- 7) 有賀悦子 : さらに上級なスキルをめざすがん疼痛緩和. 日本放射線技師会出版会, 東京, 2007.
- 8) Suzuki T, et al : Proper use of opioid analgesic. *Inflammation and Regeneration* 26 (2) : 96-100, 2006.

参考文献

- 1) Doyle D, et al : *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford Univ. Press, Oxford, 2005.
- 2) 有賀悦子 : さらに上級なスキルをめざすがん疼痛緩和. 日本放射線技師会出版会, 東京, 2007.
- 3) 日本医師会監修 : *がん緩和ケアガイドブック*. 日本医師会, 東京, 2008.

