

果の減弱は、 β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては消失していた。こうした結果から、神経障害性疼痛下の脊髄においては、 μ オピオイド受容体の β -エンドルフィン/M-6-G結合部位に何らかの機能障害が起きている可能性が示唆される。このような現象が、神経障害性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛作用減弱の一因となっている可能性が示唆される。一方、フェンタニルとオキシコドンも肝臓で代謝を受け、それぞれ主要代謝物であるノルフェンタニルやノルオキシコドンならびにオキシモルフォンに代謝される。しかしながら、ノルフェンタニルならびにノルオキシコドンに活性はなく、また、オキシモルフォンは、オキシコドンよりも強い鎮痛作用を有するものの、血中には極微量しか存在しない。さらに、オキシモルフォンは肝臓でさらなる代謝を受け不活性化されることから、これらの代謝物はフェンタニルやオキシコドンの鎮痛作用にはほとんど関与していないと考えられている。そのため、モルヒネとは異なり、活性代謝物の影響を受けないフェンタニルならびにオキシコドンの鎮痛作用は、神経障害性疼痛下においても維持されているものと推察される。

一方、神経障害性疼痛モデルでモルヒネを髄腔内投与した際には、強度の鎮痛作用が得られたことから、モルヒネも末梢(経口あるいは静注)投与ではなく、M-6-Gに代謝される可能性の少ない硬膜外投与やくも膜下投与に変更した場合には、良好な鎮痛作用が得られる可能性が考えられる。したがって、患者の症状に合わせたオピオイドの選

択(種類や投与経路など)が临床上、重要になることは、こうした研究結果からも明らかである。

慢性疼痛下における モルヒネ精神依存 不形成機構

長年、わが国におけるオピオイドの使用量は、他の先進諸国と比べるときわめて少なかった。この原因の一つに、オピオイドは長期使用により精神依存を形成することから、その精神依存形成を懸念するあまり、患者やその家族、さらには医療従事者までもがオピオイドの使用を躊躇してしまうことが考えられていた。一方、以前から痛みがある状態では、モルヒネの依存はほとんど問題とならないことが幅広い臨床経験から明らかとなっていた。筆者らは、こうした医療現場において認められる現象の原因を解明するために、基礎薬理的なアプローチを行い、疼痛下ではモルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬の依存形成が抑制されることを世界的に始めて明らかにした。一般に、モルヒネは腹側被蓋野に高密度に分布する μ オピオイド受容体を介し、抑制性の介在ニューロンであるGABA神経系を抑制することにより中脳辺縁ドパミン神経系の活性化を引き起こし、側坐核における細胞外ドパミン遊離量を増加させることで報酬効果を発現させる⁸⁾。しかしながら、痛みが持続する時は、腹側被蓋野の μ オピオイド受容体の機能低下が著しく生じる。これが「痛みがある時にはモルヒネの依存が起きない」という現象を引き

出している主因であった^{9,10)}。

では、どうしてこのような μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こるのか? この現象を解決するために、筆者らは、疼痛下における内因性 μ オピオイドペプチドの動きに注目した。これまでの先行研究から、痛み刺激により中脳辺縁領域において内因性 μ オピオイドペプチドが遊離されることが明らかになっていた。そこで、疼痛下における μ オピオイド受容体の機能低下に、内因性 μ オピオイドペプチドの1つである β -エンドルフィンが関与する可能性を想定した。内因性オピオイドペプチドとして、主にエンケファリン群、エンドルフィン群、ダイノルフィン群が知られており¹¹⁾、なかでも β -エンドルフィンは μ オピオイド受容体に高い親和性をもつオピオイドペプチドである。 β -エンドルフィンの鎮痛効果はモルヒネの6.5倍といわれ、また、多幸感をもたらすとも考えられており、脳内麻薬とよばれることもある。また、疼痛などのストレス時において、視床下部の副腎皮質ホルモン産生細胞に働きかけることでエンドプロテアーゼが活性化し、このエンドプロテアーゼがpro-opiomelanocortin(POMC)を分解し、 β -エンドルフィンが産生されることが知られている¹²⁾。そこで筆者らは、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛モデル動物を使用して、モルヒネ精神依存抑制機構における β -エンドルフィンの関与について、行動薬理的および機能解剖学的に多角的な検討を行った。坐骨神経結紮前および結紮後に、腹側被蓋野へ β -エンドルフィンに対する特異的抗体を微量注入

することで、 β -エンドルフィンによる μ オピオイド受容体刺激を遮断し、選択的 μ オピオイド受容体作動薬である[D-Ala², N-MePhe⁴, Gly⁵-ol]enkephalin (DAMGO)により誘発される報酬効果発現を評価した。DAMGOを腹側被蓋野へ微量注入することにより、強度の報酬効果、すなわち精神依存が形成されるが、この効果は神経障害性疼痛モデル動物においては、著しく阻害される。一方、こうした疼痛下でのオピオイドによる精神依存の不形成は、腹側被蓋野へ β -エンドルフィンに対する特異的抗体を微量注入することで完全に消失した。さらに、 β -エンドルフィンの特異的に欠損させた β エンドルフィン遺伝子欠損マウスを用いて、神経障害性疼痛によるモルヒネ誘発報酬効果の変化について検討を行ったところ、腹側被蓋野へ β -エンドルフィンに対する特異的抗体を微量注入した時と同様に、神経障害性疼痛下での β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては、神経障害疼痛モデル野生型マウスで認められるモルヒネ誘発報酬効果の抑制はまったく観察されず、強度のモルヒネ依存が形成された。さらには、神経障害性疼痛モデル野生型マウスの腹側被蓋野膜分画標本において、DAMGO誘発G蛋白質活性化作用の著しい減弱、すなわち μ オピオイド受容体の機能低下が認められた。一方、神経障害性疼痛下での β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては、こうしたDAMGO誘発G蛋白質活性化作用の減弱はまったく認められなかった。こうしたことから、神経障害性疼痛による腹側被蓋野領域での μ

オピオイド受容体機能低下は、痛みによる内因性 β -エンドルフィンの持続的な遊離によることが明らかとなった。

さらに筆者らは、神経障害性疼痛下における中脳辺縁ドパミン神経系の活性化について解剖学的な検討を行った。神経逆行性輸送マーカーであるfluoro-goldをラットの側坐核に微量注入したところ、腹側被蓋野において、側坐核から逆行性に輸送されてきたfluoro-goldの自家発光が多数観察された。一方、tyrosine hydroxylase (TH)は、ドパミン生合成の律速段階酵素であり、ドパミン神経のマーカーとして広く用いられている。このTHはリン酸化されることで、活性調節されることが知られている。このことから、リン酸化THはドパミン神経活性を評価するマーカーと考えることができる。そこで、このリン酸化THに対する特異的な抗体を使用して、リン酸化TH免疫活性の変化について検討を行ったところ、神経障害性疼痛モデルラットの腹側被蓋野において著明なリン酸化TH免疫活性の減弱が認められた。さらにこの現象は、側坐核に投射している神経細胞上で認められた。このことより、神経障害性疼痛により腹側被蓋野から側坐核に投射しているドパミン神経の活性低下が引き起こされていることが明らかとなった。

次に、神経障害性疼痛下における側坐核でのモルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離量の変化に対する β -エンドルフィンの役割について*in vivo* microdialysis法に従い検討した。野生型マウスの側坐核では、モルヒネにより著明な細胞外ドパミン遊離量の増加が認められ

る。これに対して神経障害性疼痛モデル野生型マウスの側坐核では、モルヒネ誘発細胞外ドパミン遊離促進作用の著明な抑制が認められた。一方、神経障害性疼痛下での β -エンドルフィン遺伝子欠損マウスにおいては、モルヒネによる細胞外ドパミン遊離促進作用が認められた。これらのことから、神経障害性疼痛下では、腹側被蓋野の μ オピオイド受容体の機能低下が引き起こり、これに伴って中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が抑制され、モルヒネによる側坐核における細胞外ドパミン遊離が著しく抑制されることが明らかとなった。こうした一連の変化が疼痛下におけるオピオイドによる精神依存不形成の主因であると想定される。

おわりに

時として古典薬理の定説が臨床現場を混乱させることがある。臨床に即した基礎研究、すなわちトランスレショナルリサーチを行うためには、生理学的、解剖学的な根拠を確認し、さらには病態を掌握しながら、それぞれの薬効、特徴などを把握していくアプローチが必要である。また、トランスレショナルリサーチを推進するために、臨床現場からの情報提供が必要不可欠であることはいうまでもない。実際に、本稿で紹介した研究成果の一部も、がん疼痛治療に携わる医師からの生の声を受けてスタートしたという経緯がある。今後、さらなる基礎研究ならびに臨床研究が必要ではあるが、臨床現場からの提言を受けてスタート

した本研究の成果が再び臨床に還元され、適切な疼痛コントロールを行うための一助となれば大変光栄である。

また、こうした基礎研究の成果をもとに、古典的な情報にとらわれず、既存の薬物療法だけに甘んじず、症状に

よって細分化された優れた薬物選択アルゴリズム作成が可能となることを願ってやまない。

文献

- 1) Narita M, Ohnishi O, Narita M, Aoki T, Suzuki M, Yajima Y, et al. Direct evidence for the activation of phospholipase C γ 1 by *in vivo* treatment with morphine in the mouse periaqueductal gray matter. *Brain Res* 2003; 970: 140-8.
- 2) Narita M, Hashimoto K, Amano T, Narita M, Niikura K, Nakamura A, et al. Post-synaptic action of morphine on glutamatergic neuronal transmission related to the descending antinociceptive pathway in the rat thalamus. *J Neurochem* 2008; 104: 469-78.
- 3) Galandrin S, Oligny-Longpré G, Bouvier M. The evasive nature of drug efficacy: implications for drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 423-30.
- 4) Belcheva MM, Szűcs M, Wang D, Sadee W, Coscia CJ. μ -Opioid receptor-mediated ERK activation involves calmodulin-dependent epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem* 2001; 276: 33847-53.
- 5) Imai S, Narita M, Hashimoto S, Nakamura A, Miyoshi K, Nozaki H, et al. Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a state of pain. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; 26:183-92.
- 6) Sagara T, Egashira H, Okamura M, Fujii I, Shimohigashi Y, Kanematsu K. Ligand recognition in μ opioid receptor: experimentally based modeling of μ opioid receptor binding sites and their testing by ligand docking. *Bioorg Med Chem* 1996; 12: 2151-66.
- 7) Narita M, Nakamura A, Ozaki M, Imai S, Miyoshi K, Suzuki M, et al. Comparative pharmacological profiles of morphine and oxycodone under a neuropathic pain-like state in mice: evidence for less sensitivity to morphine. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1097-112.
- 8) Narita M, Funada M, Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 1-15.
- 9) Ozaki S, Narita M, Narita M, Iino M, Sugita J, Matsumura Y, et al. Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: implication of the reduction in μ -opioid receptor functions in the ventral tegmental area. *J Neurochem* 2002; 82: 1192-8.
- 10) Ozaki S, Narita M, Narita M, Iino M, Miyoshi K, Suzuki T. Suppression of the morphine-induced rewarding effect and G-protein activation in the lower midbrain following nerve injury in the mouse: involvement of G-protein-coupled receptor kinase 2. *Neuroscience* 2003; 116: 89-97.
- 11) Burstein R, Cliffer KD, Giesler GJ, Jr. Cells of origin of the spinothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 291: 329-44.
- 12) Eipper BA, Mains RE. Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocr Rev* 1980; 1: 1-27.

[総 説]

がん性疼痛に対するくも膜下鎮痛法

服部 政治*¹ 吉澤 一巳*^{2,3} 益田 律子*⁴
 富安 志郎*⁵ 鈴木 勉*² 成田 年*²

*¹ 癌研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

*² 星薬科大学薬品毒性学教室

*³ 日本医科大学千葉北総病院薬剤部

*⁴ 日本医科大学千葉北総病院麻酔科

*⁵ 長崎市立病院麻酔科

(2010年6月11日受理)

【要旨】 脊髄を鎮痛標的とする脊髄くも膜下鎮痛法は、全身投与による鎮痛に限界がある場合に考慮される手法であり、非常に強力かつ良質な鎮痛効果を提供することができる。しかしながら、適切な施術と管理が行われなければ時として重篤な合併症に至ることもあり、緩和医療に従事する薬剤師としてこの脊髄くも膜下鎮痛に用いられる薬剤の特性を理解することは大変重要である。そこで本稿では、緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛法の意義、適応を中心に概説する。

キーワード：くも膜下鎮痛、オピオイド、局所麻酔薬、神経毒性

はじめに

がん性疼痛において、世界保健機構（WHO）が提唱したがん疼痛治療ガイドラインをもってしても管理が困難な場合がある。そのような難渋症例は、大量のオピオイドや複数の鎮痛補助薬を投与せざるを得ず、その副作用で著しく生活の質（quality of life: QOL）が低下することも少なくない。硬膜外腔および脊髄くも膜下腔（中枢神経軸）へのオピオイド投与は、全身投与と比較して鎮痛力価がきわめて高く、オピオイドの全身投与による鎮痛に限界がある場合に考慮される治療法である。また、ナトリウムチャンネル遮断薬である局所麻酔薬をオピオイドと併用することで、より良質な鎮痛が提供できる^{1,2)}。

脊髄くも膜下鎮痛の歴史は、1901年北川乙治郎博士による“外科手術に際して脊髄くも膜下麻酔に10mgのモルヒネを添加し、長時間の無痛効果が得られた”という報告にはじまる。その後、オピオイド受容体の発見³⁾、中枢神経系におけるオピオイド受容体の局在の同定、動物実験による脊髄くも膜下オピオイドの有用性⁴⁾が示され、臨床で

もモルヒネの髄腔内⁵⁾および硬膜外腔⁶⁾投与による長時間鎮痛作用が報告された。脊髄を鎮痛標的とする硬膜外鎮痛法および脊髄くも膜下鎮痛法は、全身投与経路の鎮痛法と比べ強力かつきわめて良質な鎮痛効果を提供するために、術後疼痛、無痛分娩、急性期疼痛、がん性疼痛など種々の疼痛管理に応用されている。両鎮痛法を比較すると、硬膜外鎮痛法は周術期を中心に広く普及している鎮痛法であり、どの施設でも抵抗なく施行可能な鎮痛法といえる。一方の脊髄くも膜下鎮痛法は、在宅療養を視野に入れた長期的な疼痛管理の実施に適している。脊髄くも膜下鎮痛法が硬膜外鎮痛法よりも優れているのは、オピオイド鎮痛薬の効力価が高い点と、必要薬液容量が少なくてすむことにある^{7,8)}。つまり、使用される患者自己調節鎮痛（patient controlled analgesia: PCA）注入用ポンプへの薬液充填作業を頻繁にしなくてすむことは、長期的な疼痛管理を実現するうえで大変有益である。しかしながら、頻度は少ないものの本経路の合併症のなかには重篤なものもあり、適切な施術と管理技術が要求される鎮痛法であることから、本稿ではこの脊髄くも膜下鎮痛の利点を安全かつ最大限に活用するために、1. 投与経路の違いによるオピオイド鎮痛力価、2. 脊髄くも膜下オピオイドと局所麻酔薬投与の意義、3. 脊髄くも膜下鎮痛におけるオピオイドおよび局所麻酔薬の副作用とその対策、4. 長期脊髄くも膜下鎮痛における薬物選択のアルゴリズム、5. 緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛の意義、について概説する。

問合先：服部政治 〒135-8550 東京都江東区有明3-10-6 癌研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

E-mail: sehattor@hotmail.co.jp

成田 年 〒142-8501 東京都品川区荏原2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室

E-mail: narita@hoshi.ac.jp

鈴木 勉 〒142-8501 東京都品川区荏原2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室

E-mail: suzuki@hoshi.ac.jp

投与経路の違いによるオピオイド鎮痛力価

オピオイドが脊髄に存在する侵害受容器に到達するには、脂溶性と投与部位に大きく依存し、また、髄液中の活性代謝産物の比率が鎮痛効果に作用するなど、各種オピオイドの脊髄鎮痛力価は全身投与時とは異なる。投与経路によるオピオイド等鎮痛力価⁹⁾を表1に示した。脊髄くも膜下鎮痛法に用いられるオピオイドの基本はモルヒネである。一方、フェンタニルのような脂溶性の高い薬物は、全身投与と脊髄くも膜下投与との鎮痛力価比が小さく、貼付剤を用いて経皮的少量投与が可能であるため脊髄くも膜下投与の利点はモルヒネに及ばない。

脊髄くも膜下オピオイド（モルヒネ）と局所麻酔薬投与の意義

全身投与と静脈経路モルヒネ量に比較して1/100用量で同じ鎮痛力価が得られるため、活性代謝産物の産生が非常に少なく、眠気や便秘など全身投与モルヒネの副作用を解消できる。後述するように、脊髄くも膜下モルヒネ最大投与量は12mg/日（静注モルヒネ1,200mg相当）と上限は

表1 投与経路によるオピオイド等鎮痛力価 (mg)

	経口	経静脈/経皮下	硬膜外	くも膜下
モルヒネ	300	100	10	1
フェンタニル	—	1	1-0.5	0.1-0.05

文献7)より引用。

あるものの、脊髄くも膜下腔経路に変更することで幅広い鎮痛効力を獲得できる。とくに水溶性オピオイドであるモルヒネでは、髄液中を頭側に拡散して脊髄より上位のレベルで鎮痛効果を発揮するために、より広範囲の鎮痛や脊髄上位の鎮痛も可能である（脂溶性オピオイドではなくも膜下投与による鎮痛は分節性であるため広範囲な鎮痛には向かない）。

ブピバカインなど局所麻酔薬には、広域ナトリウムチャンネル遮断作用があり¹⁰⁾疼痛関連ナトリウムサブタイプを遮断するため、ごく微量（麻酔用量よりはるかに微量）で神経障害性疼痛を抑制することができる。つまり、ごく微量の脊髄くも膜下腔投与によって、知覚や運動機能を温存した状態で神経障害性疼痛や体動時痛を効果的に解消する。また、脊髄レベルで交感神経を遮断するため腸管機能が促進される結果、便秘の解消にもつながることになる。

脊髄くも膜下鎮痛におけるオピオイドおよび局所麻酔薬の副作用とその対策

脊髄くも膜下鎮痛におけるオピオイドおよび局所麻酔薬の副作用とその対策は、表2のとおりである。オピオイドに関しては、鎮痛力価に応じた滴定調整が重要であることはいままでもないが、全身投与時と比べて尿閉やそう痒感、嘔気・嘔吐が問題になりやすい。全身投与経路から脊髄くも膜下腔経路に変更する場合、モルヒネが髄液中を脳まで移動して鎮痛作用を発揮するために、換算量が過剰であれば遅発性呼吸抑制を発現する可能性がある。投与経路変更後、数日間は夜間の呼吸監視を怠らない。また、高用

表2 くも膜下鎮痛におけるオピオイド・局所麻酔薬の副作用と対策

オピオイドによる副作用		対策
そう痒感	全身投与よりも高頻度	低用量ナロキソン (0.01 ~ 0.04 mg) 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 抗ヒスタミン薬
尿閉	高齢（男性）および尿管狭窄患者には要注意 投与14 ~ 18時間後に出現	導尿 排尿障害改善薬
悪心・嘔吐		ドパミン D ₂ 受容体拮抗薬 ステロイド 抗コリン薬（スコポラミン） 5-HT ₃ 受容体拮抗薬
呼吸抑制	発現率：< 0.4%（低頻度） フェンタニルは早発性（投与2時間以内） モルヒネは遅発性（投与6 ~ 20時間）	ナロキソン (0.02 ~ 0.2 mg)
局所麻酔薬による副作用		対策
知覚遮断（しびれ感）		濃度調節（減量）
運動遮断（脱力感）	皮膚損傷（褥瘡）	濃度調節（減量）
体動時低血圧	麻酔範囲が高位に及ぶ場合	濃度調節（減量）
局所麻酔薬中毒	過量投与や血管内誤投与による	中止または再検討

文献12)より引用、改変。

鼠モルヒネ (12mg/日以上) では、脊髄組織に炎症性腫瘍が形成されることが報告されており¹¹⁾注意が必要である。一方、局所麻酔薬に関しては、とくに下肢運動遮断 (下肢脱力)、投与レベルが腰仙髄レベルで尿閉が問題であり、できるだけ低濃度の局所麻酔薬による鎮痛が重要と考えられる。また、これらの症状が発現することについて、あらかじめ説明しておく必要がある。

長期脊髄くも膜下鎮痛における薬物選択のアルゴリズム

長期脊髄くも膜下鎮痛法による疼痛管理を有効にかつ安全に遂行していくためには、使用される薬剤の神経毒性について注意が必要であり、多くの基礎研究および臨床データの集積から表3に示す使用基準が推奨されている¹²⁾。また、各薬剤における最大投与量/濃度については、表4に示すとおりである¹²⁾。ここで示す2007年改訂のアルゴリズムは、本邦で使用可能な薬剤がきわめて少なく必ずしも適応できるわけではないが、くも膜下鎮痛の主軸はやはりモルヒネである (第1選択)。海外では、非オピオイド薬剤としてカルシウムチャネル阻害薬 ziconotide やクロニジンという選択肢も存在する (単独よりもオピオイドとの併用で用いられることが多い)。モルヒネによる副作用が強い場合はフェンタニルに変更し、神経障害性疼痛が認められる場合には、オピオイドは変更せずに局所麻酔薬ブピバカインを添加する (第2選択)。それでも効果不十分の場合は、ブピバカインと clonidine の両剤を併用する (第3選択)。第3選択で効果不十分な場合はオピオイドを sufentanil に変更し、併用薬はそのまま継続する (第4選択)。ここまでの薬剤はいずれも神経毒性の面で安全性が

高いものであり、第4選択以降の薬剤は神経毒性に十分な配慮が必要である。そのため、限られた患者にのみ適応となる。ここで紹介するアルゴリズムのなかから日本における実現可能なアルゴリズムを考えると、モルヒネを中心に神経障害性疼痛が認められる場合はブピバカインを添加、モルヒネが使用困難な症例はフェンタニルを選択する。また、GABA_B 受容体作動薬であるバクロフェンも髄注用製剤が存在するものの、「脳脊髄疾患に由来する重度の痙攣性麻痺 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」という適応により、がん性疼痛における使用は認可されていない。

緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛の意義

対象患者は、担がん患者であり、中枢神経軸路の鎮痛法における重篤な合併症である脊髄レベルでの感染、神経系合併症については高リスク患者群である。本経路における利点と欠点を十分吟味したうえで適応が決定されなければならない。本経路は、幅広く強力な鎮痛力価が得られる

表4 くも膜下鎮痛における各薬剤の推奨最大用量および濃度

薬剤	最大濃度 (mg/ml)	最大1日量 (mg/day)
モルヒネ	20	15
Hydromorphone*	10	4
フェンタニル	2	Unknown
Sufentanil*	0.05	Unknown
ブピバカイン	40	30
Clonidine*	2	1
Ziconotide*	0.1	0.0192

*日本では使用不可。文献10)より引用。

表3 くも膜下鎮痛における薬物選択のアルゴリズム

Line 1	モルヒネ	Hydromorphone*	Ziconotide*
Line 2	フェンタニル + ziconotide*	モルヒネ/hydromorphone* + ブピバカイン/clonidine*	モルヒネ/hydromorphone*
Line 3	Clonidine* + ziconotide*	モルヒネ/hydromorphone*/フェンタニル	ブピバカイン and/or clonidine*
Line 4	Sufentanil*	Sufentanil* + ブピバカイン and/or clonidine* + ziconotide*	
Line 5	ロピバカイン, ミタゾラム, プレノルフィン, ベチジン, ketorolac*		
Line 6	ガバペンチン, オクレオチド, ネオスチグミン, アデノシン, conopetide*		

*日本では使用不可。文献10)より引用。

こと（とくにモルヒネ）、体動時の突出痛を軽減し、良質な鎮痛が得られること（局所麻酔薬）が最大の利点で、全身投与経路による鎮痛限界が生じる場合の切り札である。しかしながら、本経路による鎮痛法を導入する以上は、「有効性」と「安全性」を看取りまで継続して提供できる体制を担保する必要がある。ここで述べる「有効性」とは、薬液の途絶を起こさないこと、ポンプ交換が継続して実施できること、持続カテーテルトラブルの予防とトラブル発生時の対応ができること、「安全性」とは、持続カテーテル挿入部位の決定、感染予防または感染時の対応ができること、中枢神経軸経路のシステムが機能しなくなった場合の対策がとれることであり、支援する医療スタッフが本経路の意義、有事の対策について周知している必要がある。薬剤師にとっては、安全キャビネット等での無菌操作によるPCA注入用ポンプへの薬液充填作業は必要不可欠であり、薬（病院）-薬（調剤薬局）連携が重要な“鍵”となる。使用する注入機器は、持続皮下注・静注にも用いられるものであり、非電動式の携帯型ディスポーザブル注入ポンプと電動式の携帯型精密輸液ポンプの2つに大別される。いずれのポンプも、持続投与機能に加えて疼痛時にレスキューを投与できる、つまりPCA機能が付いているものを用いる。携帯型ディスポーザブル注入ポンプは、機械式に比べて安価で、かつ簡便であるものの、持続投与量、レスキュー量、ロックアウト時間（一度PCA投与を行った後に投与可能となるまでの時間）が固定されているためタイトレーションが必要な疼痛管理不良の患者への対応は困難な場合がある。一方の機械式の精密輸液ポンプは、投与速度、レスキュー量、ロックアウト時間などが適宜調整可能であり、疼痛や全身状態が不安定な場合にも臨機応変な対応が可能である。しかしながら、高価であることと、機械の設定などある程度の熟練度が要求されることが欠点である。両ポンプの特性を生かした使い分けができれば理想的といえる¹³⁾。

緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛選択の適応⁹⁾を表5に示す。全身投与経路から脊髄くも膜下経路への変更による利点として、①オピオイド必要量を低減し副作用を解消する。前述したとおり、脊髄くも膜下モルヒネ鎮痛では経静脈モルヒネ換算の1/100量が等鎮痛用量である。全身投与の場合、高用量オピオイド使用者では経口製剤の内服が困難になるため、安静時痛については貼付剤（フェンタニル）で対応できても、高用量では突出痛の対応が器材や製剤の制約によって困難な場合が多い¹⁴⁾。また、徐放性オピオイド製剤は一般に高価で、長期高用量使用患者の自己負担コストは時に平均月収にも相当することがあり、経済的困窮に陥る事例もまれではない。その点、モルヒネ注射液は廉価であり、医療費削減にも貢献しうる。②オピオイド全身投与によって生じる代表的な副作用である傾

眠・便秘・せん妄が解消できる。③局所麻酔薬の添加により、ナトリウムチャンネル遮断作用を介した神経障害性疼痛治療が可能になる。一方、欠点としては、①入浴の制約などの日常生活制限がある。また、定期的な消毒や投与器材（携帯型ディスポーザブルPCAポンプ等）の交換など、医療者の介入が必要である。②一過性の副作用として、導入初期の尿閉や呼吸抑制の可能性がある。ただし、予防もしくは治療は可能である。③持続注入カテーテルに関する合併症として、感染（髄膜炎）、髄液漏（髄膜穿刺部位、アクセスポート部からの髄液漏出）、カテーテルトラブル（閉塞、屈曲、破損）、カテーテル先端の炎症性変化（線維化、狭窄、炎症性肉芽）があり、これらが最も問題となる¹⁵⁾。中枢神経軸経路の鎮痛はきわめて強力である反面、上記の問題があるために、著者らは導入に際して表6に示すような事前確認を行っている¹⁶⁾。①現行の全身投与経路鎮痛で改善の余地がないかを検討する。突出痛への対策として、内服薬では除痛が不十分あるいは剤形による制約を受ける場合には、皮下または静脈内投与による突出痛対策に変更するだけで効を奏することがある¹⁴⁾。また、NMDA受容体拮抗薬、ステロイド、抗不整

表5 緩和医療におけるくも膜下鎮痛の適応

全身投与では鎮痛不十分または治療に難渋する有害事象の存在
●悪心・嘔吐
●便秘
●眠気
高用量のオピオイド使用でも疼痛管理が不良な場合
●投与法に限界（剤形上の制約など）
中枢神経軸に局所麻酔薬を添加することでQOLが改善する場合
●神経障害性疼痛
●頻回な体動時突出痛
●腸管内圧亢進を伴う内臓痛
患者の強い希望（くも膜下鎮痛のリスクを十分認識したうえで）

表6 くも膜下鎮痛を導入する前のチェックリスト

現行の全身投与経路による鎮痛に改善の余地はないか？
●投与経路の変更を試みたか？
●オピオイド・ローテーションを行ったか？
●病態が正しく診断され治療されているか？（鎮痛補助薬が導入されているか？）
●薬物療法以外の治療が検討されているか？
インフォームドコンセントは十分か？
●既存の脊髄神経症状についての今後の予測
●起こりうるリスク（感染・カテーテルトラブル・神経損傷・一過性の副作用）
●施術が日常生活に与える影響
身体上の問題の確認
●脊髄神経領域探索（カテーテル留置は可能か？）
●予測される余命（長期余命が見込まれる場合は全身投与が望ましい）
療養場所と支援体制の確認
●管理者は誰か？（消毒とポンプ交換は誰が行うのか？）
●カテーテルトラブル等の緊急時対応は可能か？

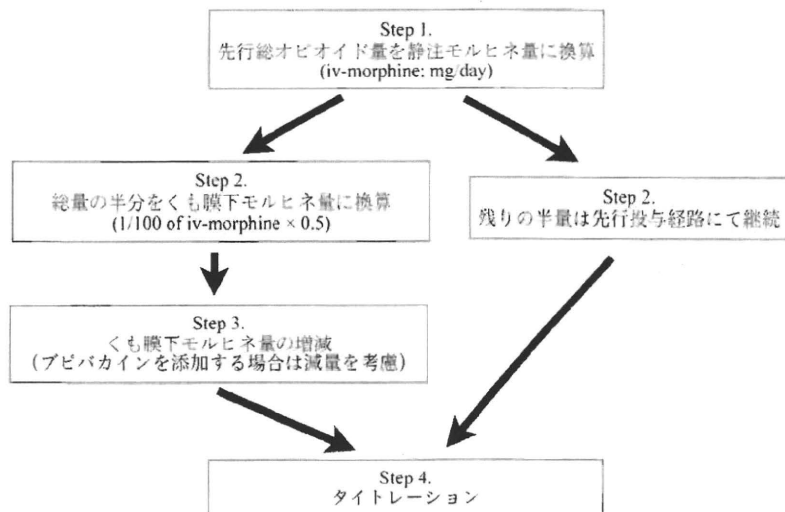


図1 全身投与経路からくも膜下経路への変更方法. 文献1) より引用, 改変.

脈薬, 抗てんかん薬, 抗うつ薬などの鎮痛補助薬を積極的に活用する, ② 本人と家族へのインフォームドコンセントは十分か, ③ 身体上の問題はないか (予測される生命予後, 技術上の問題), ④ 療養場所と支援体制が適切か, を検討し, 医師, 看護師, 薬剤師だけでなく包括的なチーム医療によって脊髄くも膜下鎮痛による疼痛管理を長期継続させる環境づくりが成功の秘訣である。

全身投与から脊髄くも膜下鎮痛へ投与経路を変更する際には, オピオイド減量による退薬症状の発現と同時に, 一方で換算量過剰によるオピオイド呼吸抑制に配慮する必要がある。具体的な変更には, 図1に示す方法が推奨されている¹⁾。オピオイドの初回設定量は, 先行オピオイド量を経静脈モルヒネ量に換算し, その50%に相当する量を算出する。つまり, 残りの半量はそのまま既存の投与を継続しておく。疼痛の程度に応じたタイトレーションを行うことで, 既存の投与については適宜漸減が可能である。一方, 脊髄くも膜下鎮痛のオピオイド量については, 疼痛の程度, 年齢, 局所麻酔薬の添加を考慮することで減量が可能である。とくに局所麻酔薬添加によって劇的にがん性疼痛が除痛されると, 一時的なオピオイド過量が発現しやすく, 投与経路変更後数日はオピオイド呼吸抑制 (モルヒネによる選発性呼吸抑制) の可能性を考え, 定期的な呼吸の監視をすることが望ましい。

また, 持続カテーテル留置による中枢神経軸経路の鎮痛法を長期間継続できるようにするために最も重要なことは, 感染予防とカテーテルトラブルの防止である。感染予防上のポイントを表7に示す。皮下埋没型中心静脈ポートと同様に皮下埋込式薬液注入用アクセスポートを用いた完全皮下埋没システムを用いることで, より安全な長期カ

表7 長期カテーテル管理による疼痛管理と感染予防対策

感染予防上のエビデンス
●ハイリスク患者の認識: 糖尿病・免疫抑制剤使用・体内炎症巣など
●挿入部位の皮膚性状: 表皮に異常がある部位を回避する (アトピーの存在は危険)
●施術前の抗生剤投与: 施術30分前にセファゾリンナトリウム1~2gを静脈内投与
●皮下埋没: アクセスポートを用いた完全皮下埋没システムの使用
●術者の清潔: 手洗い, マスク, ガウンテクニック
感染予防に有用な備品
●カテーテル出口部にはクロルヘキシジン含有ディスク (パイオパッチ TM)
●バクテリアフィルター
●高通気性ドレッシング剤 (シルキーポア TM , デルマポア TM)
●皮下トンネル用キット (コンプリートセット TM)
●皮下アクセスポート
初期感染を見逃さない
●兆候: 発赤・注入時痛・背部痛・発熱・肢脱力・CRP上昇
●疑われる場合はすぐに画像診断 (炎症性変化は造影CTまたは造影MRIが有用)

テーテル留置が実現できる。

おわりに

本稿では, がん性疼痛に対する脊髄くも膜下鎮痛法について概説した。現在, WHOが提唱するがん疼痛治療ガイドラインは全国的に浸透しつつあるものの, オピオイドの副作用と軽減できない痛みで苦しんでいる患者は厳然として存在する。このような難治性の疼痛には, 今回紹介した“脊髄くも膜下鎮痛”が有効な手段となりうる。そのため, 脊髄くも膜下鎮痛に用いられる代表的な薬剤の特性を理解すること, 使用されるポンプの構造を理解し安全キャビ

ネット等を用いた無菌操作による調製を行うこと、薬液を切らさずに安定供給できる環境を薬-薬連携を通じて整えることが、緩和医療に従事する薬剤師には求められる。本稿が、その一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Mercadante S. Neuaxial techniques for cancer pain: An opinion about unresolved therapeutic dilemmas. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 1999; 24: 74-83.
- 2) Cruik BJ and Delhaas EM. Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: A review of 140 cases. *Reg. Anesth.* 1991; 16: 209-213.
- 3) Goldstein A, Lowney J.L. and Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1971; 68: 1742-1747.
- 4) Yaksh TL and Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1357-1358.
- 5) Wang JK, Nauss LA. and Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
- 6) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 313: 527-529.
- 7) 益田律子. V. その他の鎮痛法. 1) 硬膜外鎮痛法. くも膜下鎮痛法. *ペインクリニック* 2010; 31: S119-S134.
- 8) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他. VI. 病態別鎮痛法. 2) 骨髄腔内悪性腫瘍による疼痛に対する鎮痛法. *ペインクリニック* 2010; 31: S179-S189.
- 9) Cohen SP and Abdi S. Clinical applications of spinal analgesia. *In* Smith HS ed., *Drugs for Pain*, Hanley and Belfus. Inc., Philadelphia, 2003; p. 339-351.
- 10) Dougherty PM and Staats PS. Intrathecal drug therapy for chronic pain: From basic science to clinical practice. *Anesthesiology* 1999; 91: 1891-1918.
- 11) Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology* 2003; 99: 174-187.
- 12) Deer T, Krames EJ, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinial) drug delivery: Report of an interdisciplinary expert panel. *Neuro-modulation* 2007; 10: 300-328.
- 13) 富安志郎. V. その他の鎮痛法. 3) 持続皮下・静注法. *ペインクリニック* 2010; 31: S145-S155.
- 14) 吉澤一巳, 益田律子, 井上哲夫, 他. フェンタニル貼付剤によるがん性疼痛の治療中の突出痛に対する経静脈・経皮下オピオイドの至適用量. *日ペインクリニック会誌* 2009; 16: 474-477.
- 15) 益田律子. 中枢神経軸における疼痛治療のリスクマネジメントー近年の話題ー. *ペインクリニック* 2006; 27: 1419-1431.
- 16) 益田律子. 病棟で実践する硬膜外鎮痛法・くも膜下鎮痛法. *日臨麻会誌* 2009; 29: 160-170.

Management of Intrathecal Analgesia in Palliative Care Settings

Seiji HATTORI^{*1}, Kazumi YOSHIZAWA^{*2, *3}, Ritsuko MASUDA^{*4},
Shiro TOMIYASU^{*5}, Tsutomu SUZUKI^{*2}, and Minoru NARITA^{*2}

^{*1} Department of Anesthesiology and Pain Service, Japanese Foundation for Cancer Research, Cancer Institute Hospital, 3-10-6 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

^{*2} Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1715 Kamagari, Inzai 270-1694, Japan

^{*4} Department of Anesthesiology, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1715 Kamagari, Inzai 270-1694, Japan

^{*5} Department of Anesthesia, Nagasaki Municipal Hospital, 6-39 Shinchimachi, Nagasaki 852-8555, Japan

Abstract: Intrathecal analgesia using opioid with or without local anesthetics provide synergic and high quality analgesia in palliative care settings. However, intrathecal analgesia requires appropriate technique, indication decision, and management for minimizing serious complications. In this article, we reconfirm the proper indication, characteristics of analgesic agents, system management, and risk management of intrathecal analgesia in palliative care settings.

Key words: intrathecal analgesia, opioids, local anesthetics, neurotoxicity

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉本鉄介	呼吸困難への酸素療法 の便利ワザ	森田達也、 新城拓也、 林ゑり子	臨床が変わる 緩和ケアの ちょっとした コツ	青海社	東京	2010	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉本鉄介	鎮痛薬の効果と副作用 に合わせた治療の進め 方（困った時にどうか んがえるか）	がん患者と対 症療法	Vol. 21 No. 2	117-23	2010
吉本鉄介，久田 純生，富安志郎、 的場元弘	がん性疼痛治療を目的 とした複方オキシコド ン注射液の有効性と安 全性—多施設での処方 調査—	癌と化学療法	Vol. 37 No. 5	871-878	2010

秘伝

臨床が変わる

緩和ケアの ちょっとした

コツ

[編集]

森田達也

Tatsuya Morita

新城拓也

Takuya Shinje

林ゑり子

Eriko Hayashi

緩和ケアの臨床を助ける “表にでない、経験智”

「マニュアル」でもなく、エビデンスに基づく「ガイドライン」でもない。
裏ワザあり、以前から秘匿していたワザあり、改めて問うワザあり。
緩和ケアの実践家64名が、多くの経験の蓄積から秘伝の“コツ”を紹介!

4 4 レスキューを保険薬局で試し飲みし、数日間電話でモニタリング 前堀 直美 47

5 「運転したい」人へのもうひとつねばりの鎮痛 森田 達也 50

6 外来患者さんのオピオイドへの不安のサポート 林 えり子 52

7 投与数日はジブレキサ®できっちり制吐する 新城 拓也 54

8 ベンタジン®を短期併用する 森田 達也 57

B ■ オピオイドを定期投与してもうまくいかない時 ■

9 セルフマッサージの指導 井野 明子 60

10 リハビリテーションで鎮痛できる工夫 安部 能成 62

11 アセトアミノフェンを工夫する 余宮さのみ 65

12 「オピオイド」1種類でだめなら併用も考える 森田 達也 67

13 「痛い、痛い」アロテイニア
—オピオイドを増やすぎ? 新城 拓也 70

14 飲んでもだめなら塗ってみる
— (1) ケタミン軟膏 間宮 敬子 73

15 — (2) カプサイシンクリーム、モルヒネジェル 伊藤 智子 75

C ■ 効かないレスキューをちゃんと効かせる ■

16 メカニズムに合わせて突出痛を見極める 富安 志郎 79

17 レスキューを投与量、投与経路から見直す 松尾 直樹 81

18 PCA ポンプで突出痛に対応する 関根 龍一 83

19 PCA ポンプのつなぎ方を工夫する 小山佐知子 87

20 入院中のレスキュードーズ
—自己管理で時短を! 林 えり子 89

D ■ 投与経路や投与方法を工夫する ■

21 モルベス®細粒とオキノーム®散の経鼻管投与方法 国分 秀也 91

22 乳脂溶剤（エンシユア・リキッド®など）に溶いて投与する方法 吉澤 明孝 93

23 デュロテップ® MT パッチを剥がれにくくする工夫 高橋 浩子 97

24 小さいテープ（デュロテップ®パッチ）を使った外来や自宅での工夫 新貝夫弥子 99

25 フェンタニルパッチ（3日間リザーバー型製剤）を48時間おきに貼付する 国分 秀也 101

III. 痛み以外の身体症状マネジメントのコツ

A ■ 呼吸困難 ■

1 呼吸困難への酸素投与の便利ワザ 吉本 鉄介 104

2 モルヒネの効きやすそうな呼吸困難を見分ける 田中 桂子 107

3 デュロテップ®パッチでの呼吸困難にモルヒネを始める時のコツ 鄭 陽 109

4 すぐたまってしまいう胸水をコントロールする 脇田 和幸 111

5 「咳で苦しい」時のコティインの上手な使い方 森田 達也 112

6 苦しくない喀痰管理の工夫 藤本 亘史 115

B ■ 食欲不振 ■

7 食べるための小さな工夫 東口 高志 117

8 家族に対して食事の内容のアドバイス以外で支援できること 風間 郁子 120

④ 患者さんのつらさに「何もしてあげられない」と思う時	小澤 竹俊	264	(編集)	森川 達也 (如誠三方原病院 緩和支援診療科)
⑤ 怒っている患者さんや家族の前にして	藤本 亘史	267	新城 拓也 (社会保険神戸中央病院 緩和ケア病棟)	
⑥ 患者さんの死を前に動揺している家族のケア	中島 節枝	270	林 える子 (藤沢湘南台病院 看護部)	
⑦ 鎮痛薬を使いたくない患者さんに寄り添うには	向井美千代	272	(執筆) (執筆順)	
⑧ 患者さんが「分かってもええ」と感じられるために	中村めぐみ	273	鄭 陽 (聖隷三方原病院 ホスピス科)	
■ B ■ 患者さんの希望を引き出すためのコツ ■			大西 秀樹 (埼玉医科大学国際医療センター 精神腫瘍科)	
⑨ 「もう少し楽なほうがいいですか？」と尋ねる	余宮きのみ	275	和川 芽衣 (埼玉医科大学 国際医療センター)	
⑩ 患者さんが自分の思いを伝えるためのきっかけをつくる	宍戸 英樹	276	多田 幸雄 (埼玉医科大学 国際医療センター)	
⑪ 身近なスピリチュアルケアへのいくつかの工夫	足立 美香	278	石田 真弓 (早稲田大学大学院 人間科学研究科)	
⑫ 化学療法に希望を持つ患者さんの緩和ケア病棟への移行には	向井美千代	281	藤井 志郎 (大阪府立成人病センター 診療・緩和科)	
■ C ■ より良いコミュニケーションのコツ ■			天野 巧二 (聖隷三方原病院 ホスピス科)	
⑬ コミュニケーションの POSSIBLE 理論	高瀬 久光	284	安部 能成 (千葉県立保健医療大学 健康科学部 リハビリテーション学科)	
⑭ ポジティブにとらえる会話のコツ	末永 和之	287	余宮きのみ (埼玉県立がんセンター 緩和ケア科)	
⑮ 緩和ケアチームと各診療科とのコミュニケーション	和田 信	290	明子 明子 (横浜市立大学 産婦人科)	
あとがきにかえて	新城 拓也, 他		直美 直美 (レモン薬局 三方原店)	

本書の記載について

- ・タイトル、メッセージ、わたし流では「患者さん」、本文では「患者」で統一しました。
- ・①②③などのタイトル番号は、章ごとにまとめています。
- ・図表番号は、A、B、Cなどの項ごと（その項がない場合は章ごと）に入れていきます。

1

呼吸困難への酸素投与の便利ワザ

メッセージ

呼吸困難緩和に対して高用量酸素投与が必要な時、鼻腔を酸素リザーバーとして活用するワザでうまくいくことがある。

「苦しい！」に対し、最初にトライすべき対症療法は酸素の適切な投与

低酸素血症がないのに、酸素投与により呼吸困難が軽減することは、臨床現場で時々経験される。三叉神経（第2枝）の冷却（酸素はドライガスなので冷たい）、または精神的な安心感のためだともいわれている。

もし、呼吸困難の主原因が急性の低酸素血症であれば、適切な用量の酸素が最良の対症療法である。加えて、患者がなんらかの酸素消費動作（トイレ動作、寝返り、食事、排泄など）をする際の呼吸困難にはモルヒネは無効で、確実な緩和手段は適切な酸素投与のみであるとされる。

よって、米国のがん治療医向けの指針（米国臨床腫瘍学会〈ASCO〉のガイドライン、NCCN〈National Comprehensive Cancer Network〉ガイドライン）でも酸素投与は対症療法における first trial として推奨されている。ただし、同じ米国でも漫然とした投与への批判やリスク、在宅酸素などのコスト高への批判もある（EPEC-O や UNIPAC）*。

しかし、①症状の軽減が主目的であり、効果が即効性で判定可能、②終末期でも最低限の ADL を最大限保つ必要性と倫理性があり、③日本の国民皆保険制度により、急性期病院は酸素配管整備と比較的安価の供給体制があり、④急

*EPEC-O : Education in Palliative and End-of-life Care for Oncology
UNIPAC : United Nations Procurement and Assembly Center

1 CO₂血症を起こしうる低肺機能症例は既往疾患で鑑別可能、などの理由から、われわれは呼吸困難の緩和において酸素投与を「十分に・上手に」行うべきである。

鼻腔からの酸素投与が症状緩和に有利・有用である理由：「口呼吸の迷信」を解く

進行がんでは、意識レベル低下、呼吸困難感、筋力低下で口をしっかりと閉じることが多い。そのため、鼻カヌラの酸素投与をオーダーしていただければ、「患者さんが口呼吸（パターン）だからフェイスマスクに換えてください」と報告を受ける症例によく遭遇する。まれに酸素2リ/分程度で、鼻カヌラからマスク投与に変更されていることもある。これは患者の分時換気量が極端に少ない場合を除いて、普通は酸素投与というより患者に再呼吸を抑制して吸気とCO₂を貯めるため、症状緩和とは真逆のケアである。

また、「口呼吸パターンの迷信」については、鼻腔が開塞していない限り、口を開けたままでも鼻から吸気が可能という生理学事実と反している（口を開けたまま指を自分の鼻前庭にあてて吸気すれば容易に確認できる）。ちなみに、鼻マスクの人工呼吸管理が吸気トリガーするのも同じ理由である。

さらに、フェイスマスクには閉塞感があり、患者によっては不安による呼吸困難増悪、および食事・会話・口腔清潔・痰喀出などの基本的 ADL 動作において不利であることもぜひ留意してほしい。モルヒネで症状を軽くして、フェイスマスクから鼻カヌラへ変更を推奨する意見もある（UNIPAC）くらい、鼻投与の方が緩和ケアでは有利なのである。

鼻腔をフル活用する2つの便利ワザの紹介

1. 便利ワザその1：自作マスクによる鼻カヌラ酸素投与（図1）

鼻腔への高用量酸素投与は7リ/分程度が上限でこれ以上が必要ならばフェイスマスクへ交換（高流量デバイス）となる。

しかし、図1のように鼻をマスクで覆うことで、かなり酸素化が改善してマスク回避できることがある。これは呼気相の酸素を保持して鼻腔酸素濃度を上げるためであろう。

マスクは市販マスクを3つ折りにしてホッチキスで固定して作成し、鼻全体を覆うだけである。また保湿度効果もあり、高用量酸素の厄介な合併症である乾



図1 市販マスクからの自作マスクで鼻カヌラを覆ったところ

鼻腔膜からの鼻出血も防止できる。在宅酸素では酸素節約も兼ねて有用だし、高流量酸素の刺激軽減のためにカヌラ吹き出し部を半分にくくカットする手もある。

ちなみに、オキシマイザー™（ある程度の体積と吸気弁がついた特殊鼻カヌラ）は、あくまで酸素節約用ツールであり、本法のような低酸素血症の軽減は期待できない。

2. 便利ワザその2：鼻カヌラとフェイスマスクによる併用

低酸素が非常に重篤な時に、フェイスマスクと鼻カヌラを同時に投与・併用し、低酸素血症を改善することが期待できる。一般的にリザーバーバッグ付きのフェイスマスクは、マスクを顔に密着させてマスクとバッグにある一方通行弁を動かさなければならず、症状緩和の点では不利である。

つまり、「鼻腔を高濃度酸素のリザーバー」として使うわけで、不穏・不快・咯出・飲水などでフェイスマスクを知時間とっても重篤な低酸素に陥らないため、看護・付き添いのストレスも軽減できる。また、院内ではY字管などで実

が、在宅でも2台の供給機を良心的な在宅酸素業者が用意してくれる（かつ例外的に）ケースがあり、筆者も数例施行経験がある。

わたくし流

④ 腔をリザーバーとして使う便利ワザは、酸素を効率的に投与できるので、酸素血症改善、②症状緩和とQOL改善、③原因疾患が改善するまでの時間短縮により大変重要している。ぜひ、お試しあれ。

〔吉本敦介〕

2

モルヒネの効きやすそうな呼吸困難を見分ける

マツレージ

呼吸不全が重篤でなく、「しっかり」した頻呼吸の患者さんにモルヒネを使う。

なぜ効くか？

モルヒネが呼吸困難になぜ、どのように効果があるかは、よく分かっていない。呼吸中枢の感受性の抑制や鎮咳効果などさまざまな作用機序が考えられるが、最も寄与しているのは、呼吸回数が減少することかもしれない。呼吸回数の減少は、一般に呼吸抑制として副作用・有害事象と考えられるが、このことにより、逆に心動負荷が低下して酸素消費量が減少するだけでなく、さらに、「はあはあ、ひいひい」と気道の死腔を上下するだけで有効な換気にならない浅い頻呼吸を改善し、有効な深呼吸ができるようになるという効果が大きいと臨床的には考えられている。

どう使うか？

経口モルヒネなら3~5mg程度、頓用で試してみる。すでにモルヒネを使用

〈秘伝〉臨床が変わる
緩和ケアのちょっとしたコツ

発行 2010年6月24日 第1版第1刷©
編集 森田達也・新城拓也・林 まり子
発行者 工藤良治
発行所 株式会社 青海社
〒113-0031 東京都文京区根津1-4-4 河内ビル
☎03-5832-6171 FAX 03-5832-6172
装 幀 上村浩二
印刷所 三報社印刷 株式会社

本書の内容の無断複写・複製・転載は、著作権・出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。

ISBN 978-4-902249-47-7 C 3047

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。

鎮痛薬の効果と副作用に合わせた治療の進め方 (困ったときにどう考えるか)

Selection of treatment considering balance between analgesic efficacy and adverse reactions
(When you are at a loss)

社会保険中京病院緩和ケアチーム専任部長 吉本 鉄介 Tetsusuke Yoshimoto

Key Words

■がん性疼痛 (cancer pain)
■副作用 (adverse reactions)

■アルゴリズム (algorithm)
■オピオイド (opioid)

Summary

急性期病院におけるがん性疼痛コンサルテーションに対し、院内緩和ケアチーム (HPCT) が最善の対応ができず「困る」ことは避けたいものだ。それには、困る前から普段の準備が必要である。その「準備」として筆者の工夫と主張を3項目に分けて述べ、実例を示した。①診断・治療オーバービューをアルゴリズム化すべき。これは、チーム医療と教育効果に有用である。自作したWHO方式がん疼痛治療法に立脚するアルゴリズムを提示した。②鎮痛薬が効くとは限らない。前もって無効パターンのリストを準備すべき。③副作用で悪化するパターンを探す逆発想も必要。このリスト作成には多施設検討会(データサイズ増大)、妥当な指導者の存在(レベルアップ)が望ましい。

At an acute care hospital, a hospital-based palliative care team can face difficulty in determining the best treatment option for each patient during cancer pain consultation, and therefore must be well prepared for various situations in advance. Here, opinions on pain management and methods of pain consultation are presented as examples in three sections: (1) Use of an algorithmic technique in the diagnosis/treatment overview can be beneficial for group practice and effective for education. Algorithms based on the WHO cancer pain treatment plan are presented. (2) Analgesics are not always effective. A list of circumstances in which analgesics have been found not effective should be prepared beforehand. (3) It is also necessary to search for the patterns of adverse-reactions onset: inverted thinking. Holding a multicenter case conference to prepare a list of refractory cases in the presence of experts is desirable, to increase the available data and raise the level of discussion.

はじめに

がん性疼痛緩和のコンサルテーションに応じる作業は、難しい。将棋や囲碁のように、知識や経験を積み積むだけさらに「深さ」が増していく気がする。自分はまだ必要な情報の半分以下しかもっていないと掛け値抜きに思う。これは、筆者が呼吸器内科医が出自であってペインケア、がん

支持療法、緩和医療の系統的訓練・教育を受けていないためかもしれない。また、院内緩和ケアチーム (hospital-based palliative care team: HPCT) として「なんとかしてくれ」という症例ばかり(のべ1,200件以上)受けてきたためのリコール・バイアスもあるだろう。当院は地域医療を担う急性期病院なので、「高齢、合併症で臓器予備能が低下」や「日々変化する病状」などの不安定・ハイリスク症例が多いためかもしれない。

しかし、そうだとすると、(自己評価としてだが)一生懸命に本や論文を読み、難治例には恥も外聞もなく専門家や同僚たちの指導を仰ぎ、何より患者自身に教えてもらって経験を積んできた。しかし、いまだに「痛みがとれずに困った」、「逆に副作用で危なかった」と思うことは決して少なくない。

おそらく、全国のHPCTの医師・看護師・薬剤師として疼痛治療のマネジメントを担う読者諸賢のなかにも、このような印象に共感する方は少なくないと思う。それは、以下の3つの理由からである。

- ① オンデマンドでコンサルトできるようながん性疼痛・緩和ケア専門医がニーズに対してあまりに少なく、そのネットワークや教育コースも確立してない。一方、国内のがん死亡例の圧倒的多数は急性期病院であり、対象症例数は莫大(全国年間約30万人の死亡のうち90%前後)である。
- ② 経験が少ない、または疼痛治療の専門家がいないうHPCTだからといって難治・治療抵抗例や副作用ハイリスク例に遭遇する頻度が低いわけではない。また、依頼側もHPCT側も、そのような症例を予知できる因子(predictor)を明確に知らない。つまり、「困った」場合にHPCTの能力の問題なのか高度専門医療が必要なかわからない。
- ③ WHOや国内外の学会からの疼痛治療ガイドラインや諸家のマニュアルが相当数出版されている。しかし、これらは指針を示す「定石書」、「参考書」であって、「詰め将棋集」、「問題集」ではない。よって、HPCTはシミュレーションや指導下訓練なしで実践経験を積むしかない。要するに、各HPCTが判断分岐に対するトライ&エラー体験を蓄積するしかないのだ。これは、手術など他の医療分野はもちろん、受験や運転技術や将棋などの分野と比しても驚くほど貧しい環境といわざるをえない。

以上のことから、筆者の院内および地域グループで行っている「(ドラフトだが)解決プラン」を紹介することは、読者諸賢にとって参考になるだろう。まだ未実証ではあるのだが、焦眉の急の課題、試しても害がない、現時点で正解がない、の3点より、以下の「主張」は一読の価値ありと考える。

HPCTコンサルト例の がん性疼痛治療における3つの主張

本稿における筆者の主張は、3項目である。

- ① 診断・治療オーバービューをアルゴリズム化すべき：チーム医療と教育効果に有用
- ② 鎮痛薬が効くとは限らない：前もって無効パターンのリストを準備
- ③ 鎮痛薬で感謝されるとは限らない：困った！を探すという逆転の発想

要するに、「困る前に普段から十分な準備を」というごく平凡だが実践的な主張をしているにすぎない。以下に主張の理由や実例を項目別に詳述し、考察を加えた。

1. 主張①の理由と実例(図1)

1) 必要性について

HPCTへコンサルトされる難治例では、すでに各種薬剤など多くの鎮痛治療プロセスがトライされていることが少なくない。したがって、オーバービューや判断分岐を前もって明らかにしないと、依頼側はもちろんHPCTのメンバーは「治療状況は現在どの地点か」がわからない。最悪、五里霧中状態、その場の思いつきの治療の連続になってしまうことだってある。これを防ぐには、前もってアルゴリズムの形式で臨床場面での「判断分岐」を明記しておくのが最善手と思われる。

2) 求められるプロパティは？

オーバービュー・アルゴリズムは、
(1) いわゆるゴールドスタンダードとされてい

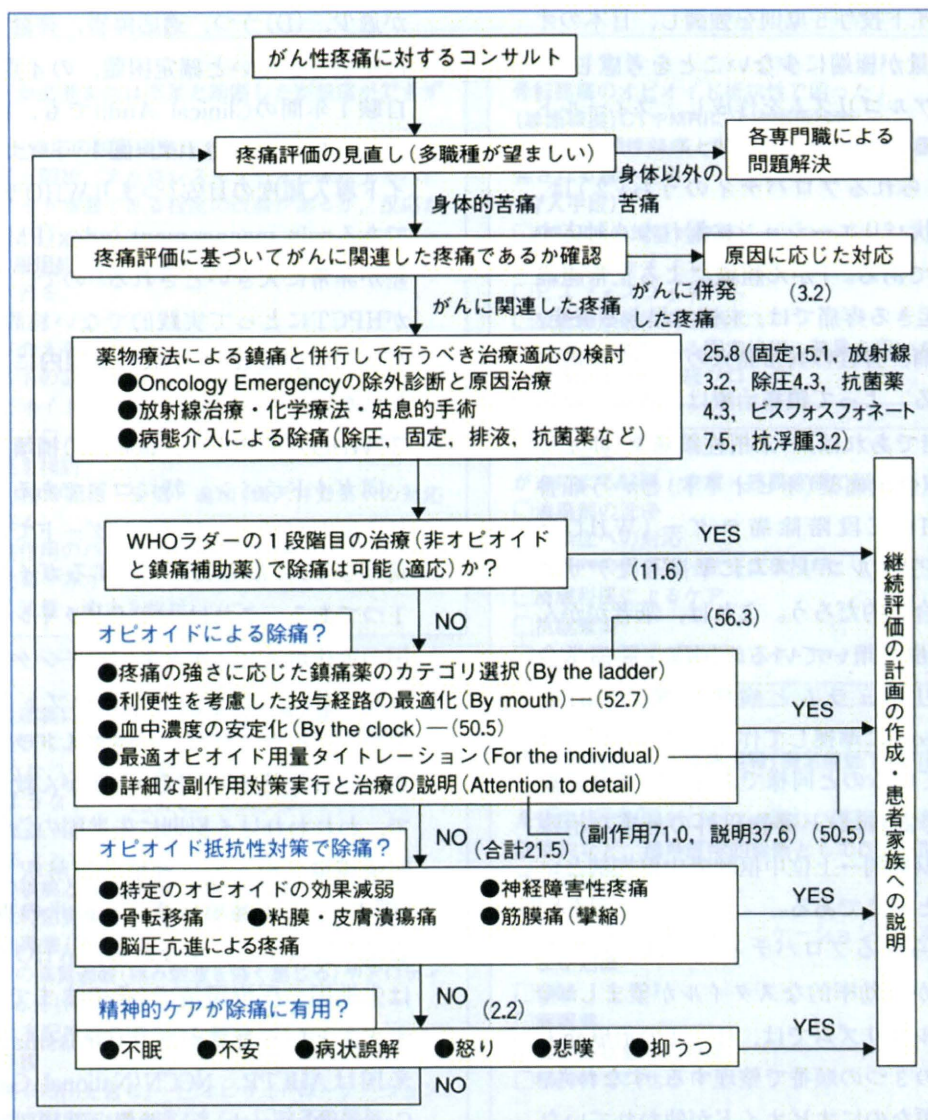


図1. 院内緩和ケアチームの診断・治療オーバービュー・アルゴリズム

()内は中京病院緩和ケアチーム2009年1～12月における初診疼痛コンサルト93例でのClinical Auditの結果：アルゴリズムにおける各項目の使用頻度(%)

る治療法に基礎をおく

(2) がん性疼痛を惹起する本質(病態生理)に沿ったコンセプト

(3) 多忙な医療環境, 緊迫したベッドサイドでも使える実用性

の3つを備えているのが望ましいことに異論はないであろう。

筆者は、(1)としてWHO方式がん疼痛治療法(WHOガイドライン)を主とし、米国AHCPR(Agency for Health Care Policy and Research)アルゴリズム¹⁾を参考とした。WHOガイドラインとAHCPRアルゴリズムは、それぞれ複数のフィールドワークと無作為化試験¹⁾で有効性・妥当性が証明されている。そして、WHOガイドラ

インのオピオイド投与5原則を強調し、日本のオピオイド消費量が極端に少ないことを考慮して、筆者は図1のアルゴリズムを作成し、フィールドワーク中である。

次に、求められるプロパティのうち(2)は、多彩な臨床症状バリエーションに漏れなく対応するために必須である。「がん組織による正常組織の破壊」から起きる疼痛では、末梢で起きる炎症、侵害受容性疼痛、神経の異常発火の3つが原因病態の本質である。よって鎮痛治療は、疼痛の原因への介入(可能であれば)→末梢性鎮痛薬(非オピオイド)→中枢性鎮痛薬(オピオイド)という順番で進めるWHO三段階除痛ラダー(WHOラダー)/AHCPRアルゴリズムに準拠したデザインが安全かつ合理的だろう。これは、筆者ががん性呼吸困難治療で用いている米国臨床腫瘍学会(ASCO)カリキュラムと病態生理、Motor Command Theoryに準拠して作成したアルゴリズム²⁾に準拠しているのと同様である。つまり、原因治療(可能であれば)/薬物以外の無害な治療→下位呼吸中枢抑制→上位中枢呼吸中枢抑制というケアフローと同じである。

最後に求められるプロパティ(3)は、当然ながらシンプルかつ効率的なスタイルが望ましい。われわれのアルゴリズムでは、HPCTの治療介入としては以下の3つの順番で整理する。すなわち、①鎮痛には必須なのにオピオイドが使われていない、または使われていても必要量に足らない。もしそうでなければ、②オピオイドで鎮痛が難しい疼痛であり、各個対応を要する。これでもなければ、③精神的な問題が鎮痛を妨げている(満足度が得られないための除痛不能)、の順番(直列デザイン)とした。理由は、(A)がんによる組織侵襲に伴う侵害受容性疼痛にはオピオイドが基本薬、(B)神経障害性疼痛にもオピオイドは有力な治療選択肢³⁾であり、抵抗性はオピオイド投与ではじめて確定(治療的診断が必要)する、(C)日本は先進国で公的保険があるのにオピオイド消費量が

が過少、(D)うつ、適応障害、神経症の発症診断は除痛できないと確定困難、の4点からである。自験1年間のClinical Auditでも、直列デザインの効率性が示唆された(図1)。ただし、オピオイド導入頻度の目安(つまりWHOラダー遵守度)であるpain management index(PMI)は施設間の差が非常に大きいとされる⁴⁾ので、直列デザインがHPCTにとって実践的でない施設(抵抗例や精神的問題が多数)も少数だが国内に存在するかもしれない。

3)WHOガイドライン鎮痛法の補填的解釈

同ガイドライン、特にコアであるオピオイド投与5原則がゴールドスタンダードであることに異論はなく、「最も長期生存するガイドライン」の1つである。これは、ガイドラインというより英国の近代ホスピス医と米国ペインクリニシヤンの合意で作成した普遍的なコンセプト(知恵、真理)だからだろう。ただし、同ガイドラインは序文にあるとおり発展途上国の末期がん救済が主眼なので、われわれは5原則に先進国の急性期病院での医療環境に沿って「補填的な解釈」を添加した(図1)。この補填作業は、欧米の専門家からの意見と合致する。すなわち、WHOガイドラインは先進国の医療環境で(そのままでは)シンプルすぎるという批判があり(Grossmanら、1999)、米国はAHCPR、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)を、欧州は欧州緩和医療学会の推奨(20項目程度の補填コメント)ガイドラインを作成している。

2. 主張②の理由と実例

1)困った! のチェックリスト作成のススメ

がん性疼痛治療(薬剤)、アルゴリズム使用が予想どおりの効果を上げるとは限らない。つまり、HPCTの能力=どれだけの「引き出し」、「解決パターン」をもっているか、普段から準備してあるか、である。図2は、図1のアルゴリズムに対応する「困ったとき」対応リストであり、AHCPR