

痛み感受性の遺伝的要因

井手聡一郎¹⁾

南 雅文¹⁾ 池田和隆²⁾

¹⁾北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室

²⁾財団法人東京都医学総合研究所依存性薬物プロジェクト

要 旨

痛みや鎮痛薬に対する感受性には大きな個人差があり、臨床での疼痛管理や副作用の制御において大きな問題となっている。この個人差が発生する原因の一つに、遺伝的要因（各個人の遺伝子の違い）がある。近年の遺伝子解析技術の進歩により、痛みや鎮痛薬に対する感受性の個人差に寄与する遺伝子多型が明らかになってきている。これらの研究が進展していくことで、患者個々人に合った鎮痛薬投与量で疼痛治療がなされる“テーラーメイド疼痛治療”が実現されると期待される。本稿では、最近の知見を交えつつ、主な疼痛関連分子と遺伝子多型に関して概説する。

(ペインクリニック 33 : 67-74, 2012)

キーワード：オピオイド、痛み、遺伝子多型

はじめに

痛みは、“組織の実質的あるいは潜在的な障害に結びつくか、このような障害を表す言葉を使って述べられる感覚、情動体験”（国際疼痛学会用語委員会，1986年）と定義され、侵害刺激が加わった部位とその強さの認知に関わる感覚的側面と、侵害刺激の受容に伴う不安、嫌悪、恐怖などの不快情動の生起に関わる情動的側面からなる複雑な体験である。痛みそのものは、患者を病院へと赴かせる原動力であり、生体警告系としての生理的役割として非常に重要である。しかし、過剰な痛みや慢性的疼痛は、人の営みを妨げる主要な要因となり、患者の生活の質（quality of life : QOL）を著しく低下

させるため、現在では積極的に治療すべきであると考えられている。特に、がんをはじめとした多くの疾患に付随する疼痛や術後痛は、それ自体が生体の様々な因子に影響を及ぼし、種々の疾患・症状の悪化、術後の回復の遅延、薬物処置時における作用減弱や副作用増強を引き起こすため、臨床において大きな問題である。1986年に世界保健機関（WHO）が、特にがん患者における疼痛を緩和し、患者のQOLを向上することを目的として公表した「がん性疼痛治療指針」（WHO方式がん疼痛治療法）は、現在では標準的な治療法として世界各国で活用されている。さらに近年では、がん性疼痛のみならず、他の激しい痛みを伴う疾患や術後の疼痛管理においても、医療用麻薬が積極的に用いられるようになってきている。また、2007年4月に施行された「がん対策基本法」では、末期がんに限らず、治療の初期段階からの疼痛緩和ケアの実施を謳っている。しかしながら、現在、本邦の医療現場において、患者の疼痛緩和が十分に行われているとはいえない。WHO方

〈Review〉

Genetic factors of pain sensitivity

Soichiro Ide, et al

Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

式がん疼痛治療法の導入から20年以上が経過している現在においても、日本の麻薬性鎮痛薬の使用量はいまだ先進諸国の中でも最低ランクに位置し続けている。このような状況下では十分な疼痛緩和治療を行うことは難しく、患者によっては痛みに耐えることを強いられる可能性がある。このような状況となっている一因には、医療用麻薬が鎮痛効果だけでなく、依存をはじめとして、便秘、嘔吐、呼吸抑制などの副作用を持つことが挙げられる。しかも、患者それぞれでの医療用麻薬の感受性に大きな違いがあり、ある患者では鎮痛効果が十分に得られるのに、別の患者では鎮痛効果が不十分であったり、また別の患者では強い副作用に悩まされたりすることもある。患者それぞれの体質に合わせて適量の医療用麻薬で治療する“テーラーメイド疼痛治療”が実現すれば、医師が投与量を低く抑えることはなくなり、より効果的な緩和ケアができると考えられる。

痛みの感受性や、鎮痛薬の効き方において存在する個人差の原因としては、痛みの種類、生活環境、性別、年齢、など多数考えられるが、遺伝要因もその一つであり、その寄与は大きいと考えられる。1990年に開始された国際ヒトゲノムプロジェクトが2002年に終了し、2003年4月にヒトゲノムの完全公開がなされた。生体を構成する蛋白質の多くは、ゲノム配列を鋳型として合成されるため、このヒトゲノム配列のデータベースは疾患原因遺伝子の同定をはじめとし、医学の飛躍的な進歩をもたらすと考えられる。このため、現在は、個人間の遺伝子配列の違いが精力的に調査されている。疼痛治療においても、テーラーメイド化によって、より適切な治療が行えるようになることが期待されている。遺伝子配列は一部の細胞を除いて身体全体で同じで、一生変わらないため、一度遺伝子検査をするだけで、鎮痛薬の鎮痛効果や副作用がどのようなタイプなのかを予測できると考えられる。

本稿では、最近の知見を交えつつ、主な疼痛関連分子と遺伝子多型に関して概説する。

1. 遺伝性の疼痛関連疾患

慢性疼痛は、炎症性、神経障害性、および心因性に引き起こされ、急性疼痛と痛覚伝達経路は類似しているが、病態が大きく異なると考えられている。慢性疼痛下では、末梢神経感作（一次感覚神経の反応閾値の低下や反応性の増強）や中枢神経感作（脊髄後角神経の過敏化・反応性の増強）が引き起こされていると考えられる。現在までのところ、外傷や心因性に引き起こされる慢性疼痛と、遺伝子多型との相関性については明らかとされていない。一方、稀であるものが多いが、神経障害性疼痛を引き起こす遺伝疾患が存在する。本節ではその一部に関して紹介する。

1) ナトリウムチャネル (Nav1.7)

ヒト Nav1.7 をコードする遺伝子 (SCN9A) の変異のうち、9つの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が遺伝性肢端紅痛症 (inherited erythromelalgia) の原因として、また別の8つのSNPが paroxysmal extreme pain disorder の原因と考えられている¹⁾。前者は出生時から発症し、手足の腫脹を伴う、焼けつくような痛みを生じる疾患で、加齢とともに悪化する。また、後者は家族性の肛門痛、顎下腺や直腸の痛みが出生時より出現するが、加齢とともに軽快する疾患である。一方、SCN9A 遺伝子の別の箇所の多型は、先天的無痛症 (SCN9A チャネロパシー: 痛みのみを感じず、他の感覚は正常) の原因の一つと考えられている。

2) α ガラクトシダーゼ A

X染色体上にある α ガラクトシダーゼ A (α -GAL) の遺伝子異常により、 α -GAL 活性が不足あるいは欠損し、スフィンゴ糖脂質の異常な蓄積が起こるファブリー病が引き起こされると考えられている。腎障害、胃腸症状、聴力低下、呼吸器症状や神経障害性疼痛を生じる疾患で、特に思春期から青年期にかけては神経障害性疼

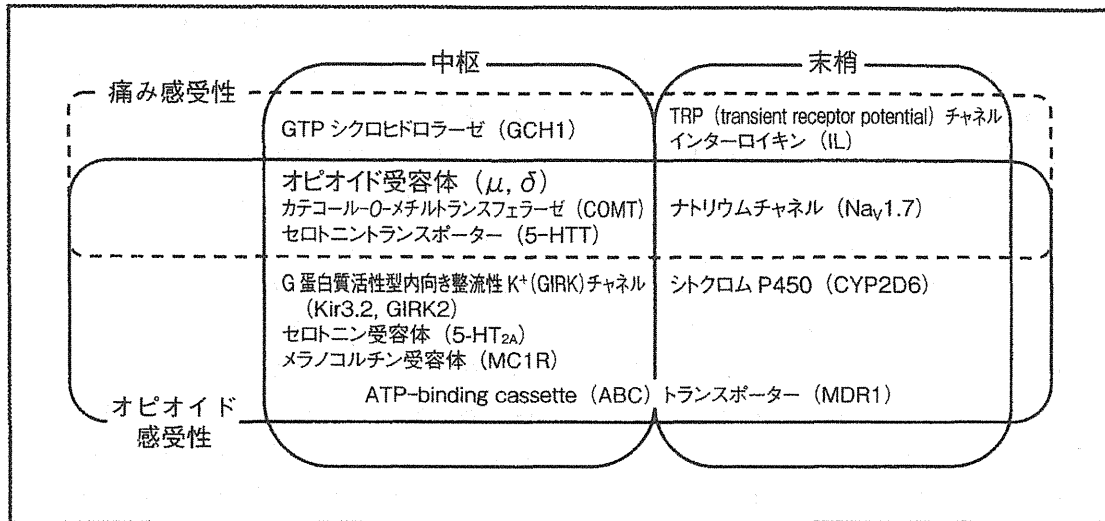


図1 痛み感受性ならびにオピオイド感受性と相関性が報告されている分子

痛が最も QOL を低下させる症状である。α-GAL 遺伝子型と表現型連関については、いくつかの多型との相関性が報告されているものの、家系ごとに遺伝子変異が異なっているため、十分には明らかにされていない²⁾。

3) その他

SEPT9 遺伝子 (遺伝性神経筋萎縮症)、トランスサイレチン遺伝子 (家族性アミロイドポリニューロパチー)、SPTLC1 遺伝子 (遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー type 1 (HSAN I)) などの遺伝子上における変異が、神経障害性疼痛を症状として伴う疾患の原因となると考えられている。

2. 痛み感受性と遺伝子

熱・冷刺激、機械刺激 (圧刺激)、化学刺激などの侵害刺激が、それぞれ特異的な末梢侵害受容体を活性化すると、一次感覚神経に活動電位が発生する。C 線維あるいは A δ 線維などの一次感覚神経で発生した活動電位が、脊髄後角表層部に到達すると、神経終末からグルタミン酸やサブスタンス P などの痛覚伝達物質が放出される。これらの侵害受容の情報、脊髄後角神経 (二次神経) に伝達され、上行性痛覚伝

達系を介して、延髄、視床などの脳領域を介した後、大脳辺縁系や大脳皮質の体性感覚野などに到達することで“痛み”として認識される。この過程には、多岐にわたる生体内分子が関与している。本節では、それらの様々な分子の中でも、これまでに遺伝子多型により機能や疼痛感受性が変化するという報告があるもの (図1) に焦点をあて紹介する。

1) カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどのカテコラミンの代謝酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase : COMT) は、カテコラミン作動性神経伝達における主要な調節因子の一つである。ヒト COMT 遺伝子の翻訳領域に存在する SNP である G>A 多型 (rs4680) は、Val>Met アミノ酸置換を生じ、熱安定性の低下と酵素活性の低下を引き起こすことが知られている。この SNP は、オピオイド神経系の痛み刺激に対する応答に影響を及ぼすことが報告されている³⁾。また、この G>A 多型 (rs4680) を含むハプロタイプ (いくつかの SNP の組合せ) が、疼痛感受性と強い相関性を示すことを他のグループも報告している⁴⁾。

2) オピオイド受容体

オピオイド受容体は、 β エンドルフィンなどの内因性オピオイドペプチドや、モルヒネなどの医療用麻薬の作用部位であり、上行性痛覚伝導ならびに下行性抑制系の両者に深く関与している。ヒト μ オピオイド受容体遺伝子 (*OPRM1*) 上には700以上のSNPの存在が報告されているが、そのうち、最も多くの研究がなされているのは、翻訳領域に存在するA118G多型 (rs17181017:rs1799971) であり、非同義多型でAsn40Aspアミノ酸置換を生じる。また、この多型は人種間での頻度が大きく異なる (日本人を含めたアジア圏の人種:40%以上, 欧米人:5~25%程度)。このSNPにより、 β エンドルフィンの μ オピオイド受容体に対する結合親和性が増加することが報告されており⁵⁾、それ以降、多くの疾患や表現型との相関性が検討されてきた。疼痛感受性に対する影響に関しては、圧刺激による痛覚テストにおいて、A118G多型におけるA/A遺伝子型保有者はA/G遺伝子型保有者と比較して痛覚閾値が低いことや⁶⁾、CO₂パルス刺激により誘発される事象関連電位 (event-related potential:ERP) の検討において、A118G多型におけるA/A遺伝子型保有者はA/GまたはG/G遺伝子型保有者と比較して電気生理学的応答が低いことが報告されている⁷⁾。また、その他の*OPRM1*遺伝子上の多型として、イントロン1に存在するC>T多型 (rs563649) ならびにイントロン2に存在するG>A多型 (rs9479757) が、疼痛感受性との間に相関性を有することが報告されている⁸⁾。一方、後述するオピオイド鎮痛薬の感受性と*OPRM1*遺伝子多型との関連報告と比較すると、疼痛感受性との関連報告は少ない。

また、ヒト δ オピオイド受容体遺伝子 (*OPRD1*) を対象とした多型研究においては、非同義型のT>G多型 (rs1042114) ならびに同義型のT>C多型 (rs2234918) などにおいて、visual analogue scale (VAS) を用いた熱刺激に対する痛覚感受性と相関性を示すことが報告されている⁹⁾。

3) GTPシクロヒドロラーゼ (GCH1)

GTPシクロヒドロラーゼ (GCH1) は、カテコラミンを始めとし、セロトニンや一酸化窒素などの産生に重要な補助因子であるテトラヒドロピオプテリン (BH4) 合成における律速酵素である。動物実験により、BH4の合成阻害が神経障害性疼痛および炎症性疼痛を軽減する一方、BH4のくも膜下腔内投与により疼痛悪化が引き起こされることが示されており、この酵素は、神経障害性疼痛および炎症性疼痛の重要な調節因子であることが報告されている¹⁰⁾。また、ヒト*GCH1*遺伝子を対象とした検討において、本遺伝子上の15のSNPを含む特定のハプロタイプと、椎間板ヘルニアにより引き起こされた持続的腰痛に対する処置 (椎間板切除) 後の疼痛程度の低さとの間に相関性がみられることや、同ハプロタイプのホモ保有者では実験的疼痛の感受性低下がみられることが報告されている。一方、同ハプロタイプは熱刺激や冷刺激に対する疼痛感受性とは相関性を示さないことも、他のグループにより報告されている¹¹⁾。

4) セロトニントランスポーター (5-HTT)

セロトニンは、抑うつを含め多岐にわたる精神疾患のみならず、痛みとも深く関与することが知られている。そのトランスポーター (5-HTT) をコードするヒト5-HTT遺伝子 (*SLC6A4*) を対象とした多型研究においては、抑うつを中心とした精神疾患や、性格との相関解析がなされており、特にプロモーター領域の43塩基挿入/欠損多型 (5-HTT linked polymorphic region:5-HTTLPR, 挿入があるL型と欠損しているS型の組合せがある) は5-HTT発現量の変化を引き起こすことから非常に多くの研究がなされている。この5-HTTLPR多型と連鎖不平衡にあり (多型の有無が一致する傾向がある)、同様に5-HTT発現量の変化を引き起こすと考えられている、プロモーター領域に存在するA>G多型 (rs25531) は、熱刺激ならびに冷刺激に対する疼痛閾値と相関性を示すことが報告されている¹²⁾。

5) ナトリウムチャネル (Nav1.7)

ナトリウムチャネルのうち Nav1.7 は、後根神経節や交感神経節に発現が多い。後根神経節では、CあるいはA δ 神経線維に存在し、特に炎症性疼痛との関連が研究され、その機能増強が疼痛を悪化させると考えられている。ヒト Nav1.7 をコードする遺伝子 (SCN9A) の変異のうち G>A 多型 (rs6746030) は、変形性関節症患者における VAS を用いた痛みの強度測定結果との相関性が報告されており、さらに、*in vitro* の実験において A/A 遺伝子型が Nav1.7 の活性を増強することや、健常女性の痛み刺激に対する閾値を変化させることが報告されている¹³⁾。

6) その他

Transient receptor potential (TRP) チャネルは6回の膜貫通領域を有する陽イオンチャネルであり、4量体として機能すると考えられている。哺乳類では6つのサブファミリー(M, C, V, A, ML, P)に分かれており、受容体刺激、温度変化、化学物質、圧刺激など種々の要因で活性化される。このうち、TRPV1ならびに TRPA1 遺伝子上の多型が、冷刺激による疼痛と相関性が報告されているものの、再現性は示されていない¹⁴⁾。

また、炎症メディエーターとして知られるインターロイキン (IL) などのサイトカイン類は、末梢・中枢において痛みの生成・伝達に関与する。特に IL 遺伝子多型に関しては、IL-1 α 遺伝子 (IL1A)、IL-1 β 遺伝子 (IL1B)、IL-Ra 遺伝子 (IL1RN)、IL-6 遺伝子 (IL6) などに存在する多型と痛み感受性との間で相関性が報告されている^{15,16)}。

3. オピオイド感受性と遺伝子

オピオイド鎮痛薬 (医療用麻薬) は、生体内でオピオイド受容体に結合してその作用を発現する。また、生体内にはそれら受容体に結合する内因性オピオイドペプチドが存在し、一連の分子群がオピオイドシステムを形成しており、

生体内での痛みの制御に携わっている。これらの分子の発現量や、生理活性の変化をもたらす遺伝子や内因性痛覚制御機構に関与する分子の遺伝子上に存在する遺伝子多型は、オピオイド化合物による鎮痛作用や種々の副作用に影響を及ぼすと考えられる。オピオイド感受性と遺伝子多型との相関解析においては、十分な鎮痛効果が得られるのに必要な鎮痛薬量との相関解析が多いが、VAS や副作用の指標として縮瞳効果との相関解析を用いている研究も多い。また、オピオイドは依存性薬物としても知られており、各種精神疾患との関連も報告されていることから、特に μ オピオイド受容体に関して、それらとの相関性も多数報告されている⁸⁾。本節では、主にオピオイド感受性に関して相関性を有するという報告があるもの (図1) に関して、その一部を紹介する。

1) オピオイド受容体

オピオイド鎮痛薬の主な作用部位である μ オピオイド受容体の遺伝子多型に報告が集中しており、特に前述の A118G 多型 (rs17181017 : rs1799971) との相関解析が非常に多く、他の多型に関しては報告が少ないのが現状である。OPRM1 遺伝子上の多型とオピオイド感受性の相関解析に関しては、これまでに少なくとも50報以上の報告がなされており、ここでは紹介しきれないが、笠井らの総説⁸⁾がよくまとまっているため、参照していただきたい。A118G 多型に関しては、A/G または G/G 遺伝子型保有者は A/A 遺伝子型保有者と比較し、オピオイドによる鎮痛効果が低く、疼痛緩和に必要なオピオイド鎮痛薬量が多いことが報告されている^{17,18)}。また、A/G 遺伝子型保有者の脳組織における mRNA は、118G 型より 118A 型の発現量が 1.5~2.5 倍多く、118G 型の μ オピオイド受容体の発現低下が起こっていることを示唆する報告もなされている¹⁹⁾。

2) シトクロム P450 (CYP2D6)

シトクロム P450 の一種である CYP2D6 は、種々の薬物代謝に関与し、オピオイド鎮痛薬に

対しては、コデインやオキシコドンのO-脱メチル化（それぞれモルヒネおよびオキシモルヒネに代謝）を担っている。CYP2D6は、ハプロタイプやディプロタイプ（ハプロタイプの組合せ）により酵素活性が大きく異なり、一般に、非常に代謝活性が高いタイプ（ultrarapid metabolizer：UM）、代謝活性が高いタイプ（extensive metabolizer：EM）、代謝活性が中間的タイプ（intermediate metabolizer：IM）、代謝活性が低いタイプ（poor metabolizer：PM）の4種に分類される。これまでにコデイン感受性との相関性を中心に解析がなされており、EMタイプではコデイン処置によりレーザー刺激誘発の痛みに対する疼痛閾値が上昇することが報告されている²⁰⁾。また、他のオピオイドに関しては、PMタイプではトラマドールの非応答者の割合が高いこと²¹⁾や、UMタイプでは術後疼痛管理に必要なモルヒネ量が少ないこと²²⁾が報告されている。

3) G蛋白質活性型内向き整流性K⁺ (GIRK) チャネル (Kir3.2, GIRK2)

GIRKチャネルは、オピオイド受容体をはじめとしたGi/o蛋白質共役型受容体のシグナル伝達において重要な役割を果たしている²³⁾。マウスやヒトにおいて、現在4種類のサブユニット (GIRK1, 2, 3, 4) が報告されており、それらが4量体となりチャネルを形成することが知られている。そのうち、GIRK2 (Kir3.2) をコードする遺伝子 (*KCNJ6*) のエクソン3上に存在するSNPであるA1032G多型 (rs2070995) では、A/A遺伝子型保有者において、術後疼痛管理に必要な鎮痛薬量が多いことや*KCNJ6*遺伝子発現量が少ないことが報告されている²⁴⁾。

4) セロトニントランスポーター (5-HTT) とセロトニン受容体 (5-HT_{2A})

前述の5-HTTLPR多型とA>G多型 (rs25531) に関して、5-HTT発現量が少ない組合せ (5-HTTLPR：S型, rs25531：A型同士のホモ、もしくは5-HTTLPR：L型, rs25531：G型とのヘテロ) の保有者は、5-HTT発現量が多い

組合せ (5-HTTLPR：L型, rs25531：A型同士のホモ) の保有者と比較して、オピオイド鎮痛薬レミフェentanilの鎮痛効果が高いことが報告されている²⁵⁾。また、5-HTTと同様に、セロトニン受容体も疼痛制御に深く関与することが知られており、これまでにセロトニン2A受容体 (5-HT_{2A}) 遺伝子のエクソン1上に存在するSNPであるT102C多型 (rs6313) では、T/T遺伝子型保有者の女性は他の遺伝子型保有者と比較し、術後疼痛管理に必要な鎮痛薬量が多いことが報告されている²⁶⁾。

5) ATP-binding cassette (ABC) トランスポーター (MDR1)

これまでにヒトABCファミリーでは48種類のアイソフォームが同定されており、多くの組織において薬物や内因性ペプチドの吸収・排出に関与している。アイソフォームの一つであるP-糖蛋白質MDR1 (ABCB1) は、モルヒネなどオピオイドの中枢内分布を制御していることが知られている。MDR1遺伝子 (*MDR1*) 上の多型では、C3435T (rs1045642) ならびにG2677T/A (rs2032582) 多型に関する解析が多くなされており、C3435T多型におけるT allele保有者ではオキシコドンの副作用発現が少ないことや、G2677T/A多型におけるT allele保有者では冷刺激誘発の痛みに対する鎮痛効果が高く、また副作用が少ないことが報告されている²⁷⁾。また、別のSNPとしてT1236C (rs1128503) 多型におけるT allele保有者において、術後疼痛管理に必要な鎮痛薬投与回数が多いことが報告されている²⁸⁾。

6) カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

前述のヒトCOMT遺伝子多型であるG>A多型 (rs4680) に関してもオピオイド感受性との相関性が報告されており、G/G遺伝子型保有者 (Val/Valホモ接合) ではA/A遺伝子型保有者 (Met/Metホモ接合) と比較し、がん疼痛治療におけるモルヒネの必要投与量が多いことが報告されている²⁹⁾。

7) メラノコルチン受容体 (MC₁R)

皮膚や毛髪などの色の制御に深く関わることが知られるメラノコルチン受容体は、近年、摂食や疼痛、情動の調節にも関与していることが明らかとされてきている。ヒトを対象とした多型研究においては、5種の受容体サブタイプのうち、メラノコルチン1受容体 (MC₁R) 遺伝子上のいくつかのSNPが、女性における熱ならびに虚血による疼痛に対するペンタゾシンの鎮痛効果と相関性を有することが報告されている³⁰⁾。

まとめ

本稿では、疼痛関連疾患や痛みの感受性、オピオイド鎮痛薬感受性に関与する種々の遺伝子とその多型に関して紹介した。紙面の都合上によりすべてを紹介することはできないが、他にも多くの痛み関連遺伝子や、これまで疼痛との関連性が報告されていないような分子の遺伝子との相関解析も行われており、今後、更なる研究が進んでいくことが期待されている。強い痛みは、病気や怪我などに伴って生じ、極めて不快なものであるものの、従来は病気や怪我自体の治療に重きがおかれていて、痛みの治療の優先度は低いものであった。QOLの向上や維持が求められる今日、痛みの適切な治療は重要性を増している。医科学が進み、ゲノム科学の進歩とも相まって、個々人に合った優れた疼痛治療法が開発され、痛みの種類・程度に合わせた適切な医療用麻薬による疼痛治療が正しい知識の下で、広く普及するよう、強く望まれる。

文献

- 1) Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, et al: From genes to pain: Nav1.7 and human pain disorders. *Trends Neurosci* 30 : 555-563, 2007
- 2) Zarate YA, Hopkin RJ: Fabry's disease. *Lancet* 372 : 1427-1435, 2008
- 3) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al: COMT val158met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299 : 1240-1243, 2003
- 4) Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14 : 135-143, 2005
- 5) Bond C, LaForge KS, Tian M, et al: Single-nucleotide polymorphism in the human μ opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 9608-9613, 1998
- 6) Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, et al: The A118G single nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* 6 : 159-167, 2005
- 7) Lotsch J, Stuck B, Hummel T: The human μ -opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 120 : 1218-1224, 2006
- 8) Kasai S, Ikeda K: Pharmacogenomics of the human μ -opioid receptor. *Pharmacogenomics* 12 : 1305-1320, 2011
- 9) Kim H, Neubert JK, San Miguel A, et al: Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 109 : 488-496, 2004
- 10) Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al: GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 12 : 1269-1277, 2006
- 11) Kim H, Dionne RA: Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (*GCHI*) variations on pain sensitivity in humans. *Mol Pain* 3 : 6, 2007
- 12) Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, et al: Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One* 6 : e17752, 2011
- 13) Reimann F, Cox JJ, Belfer I, et al: Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in *SCN9A*. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 5148-5153, 2010
- 14) Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, et al: Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 43 : e40, 2006
- 15) Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al: Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44 : 1115-1121, 2005
- 16) Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, et al: Possible association of interleukin 1 gene lo-

- cus polymorphisms with low back pain. *Pain* 109 : 8-19, 2004
- 17) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, et al: Association between *OPRM1* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 147 : 194-201, 2009
 - 18) Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, et al: Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with *OPRM1* gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 9 : 1605-1616, 2008
 - 19) Zhang Y, Wang D, Johnson AD, et al: Allelic expression imbalance of human μ opioid receptor (*OPRM1*) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 280 : 32618-32624, 2005
 - 20) Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P, et al: Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 48 : 686-693, 1990
 - 21) Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, et al: Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 105 : 231-238, 2003
 - 22) Candiotti KA, Yang Z, Rodriguez Y, et al: The impact of CYP2D6 genetic polymorphisms on postoperative morphine consumption. *Pain Med* 10 : 799-805, 2009
 - 23) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, et al: Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: Is the GIRK channel one of the keys? *Neurosci Res* 44 : 121-131, 2002
 - 24) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, et al: Association between *KCNJ6* (*GIRK2*) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS One* 4 : e7060, 2009
 - 25) Kosek E, Jensen KB, Lonsdorf TB, et al: Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanyl in humans. *Mol Pain* 5 : 37, 2009
 - 26) Aoki J, Hayashida M, Tagami M, et al: Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett* 479 : 40-43, 2010
 - 27) Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, et al: The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the *OPRM1* and *ABCBI* genes. *Fundam Clin Pharmacol* 24 : 517-524, 2009
 - 28) Kobayashi D, Nishizawa D, Kasai S, et al: Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene *ABCBI*. (Acute pain: Causes, effects and treatment.) New York, Nova Science Publishers, 2009, 101-110
 - 29) Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al: Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: *OPRM1* and *COMT* gene. *Pain* 130 : 25-30, 2007
 - 30) Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al: The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 4867-4872, 2003

※ ※ ※

Feature
Articles

麻酔科医の臨床機能を手術室以外での チーム医療の中でいかに生かすか？ —チーム医療の中での麻酔科医の役割—

緩和ケアチームの中での 麻酔科医の役割

The Role of Anesthesiologist in Palliative Care Team

がん研究会有明病院麻酔科（ペインクリニック）

服部政治^{I)}，五十嵐妙^{II)}

賣田潤子^{II)}，佐野博美^{I)}

大島 勉^{III)}，横田美幸^{IV)}

麻酔科医・ペインクリニック医は、緩和ケアチームにおける痛みの管理の要である。緩和ケアチームを率いる場合や部分的に関わる場合など、いずれにしても他科では手に負えない痛みを管理する手技を持っていることが利点である。オピオイドをただ増やすだけ、鎮痛補助薬を重ねるだけ、眠くて痛いと言えない患者に光を与えることがチームに携わるわれわれの使命である。緩和「ケア」は看護師を主体として、われわれ麻酔科医は専門的な痛みの治療技術を駆使する緩和「医療」提供者として関わってこそ麻酔科医としての存在意義がある。

はじめに

「がん拠点病院すべてに緩和ケアチームがあるはずだが、その2割くらいしか実際にはちゃんとした緩和ケアは行なわれていない」とよく聞く…そもそも誰が「ちゃんと」の基準を決めたのか？疑問である。日本全国のがん連携拠点病院には緩和ケアチームが存在し、できる

こと、できないことがいろいろあると思うが、各施設の特性を生かした緩和ケアが実施されていることと信じている。その中で麻酔科医がどのような形で緩和ケアチームに関わっているのか、どのような役割を果たしているのかについての詳細はわかっていない。

本稿では、麻酔科医が緩和ケアチームでどのような役割を果たすべきなのか、筆者らのこれまでの経験をもとに概説するが、基本的に全国共通の「携わり方マニュアル

がん研究会有明病院麻酔科（ペインクリニック）

I) Seiji Hattori, Hiromi Sano 医長、がん治療支援緩和ケアチーム

II) Tae Igarashi, Junko Takarada 医員、がん治療支援緩和ケアチーム

III) Tsutomu Ohshima 副部長

IV) Miyuki Yokota 部長 兼 院長補佐

ル」があるわけではなく、各施設の事情もあるので、「こうすべき」ではなく、参考程度に読んでいただけたら幸いである。

麻酔科と緩和ケアチーム

麻酔科が緩和医療に携わるには2つのパターンがある。その施設の緩和医療全般を麻酔科が担っている場合と、部分的に協力している場合である。ここで緩和ケア科や緩和ケア病棟として独立しているものを除外すると、①緩和ケアチームの責任者・専従医を麻酔科が担っているか、②緩和ケアチームの一員としてまたは必要に応じた参加をしているか、に分けることができる。

緩和ケアチームに求められるものとは、がん患者を襲う不快な症状のマネジメント、医学だけでは解決できない感情や社会的問題への対処、数多い薬剤が使用される中での副作用対策や薬学的知見など様々である。緩和ケアの講演会や研究会に出ると、スピリチュアルケア、グリーフケア、レスパイトケア、家族のケア、スタッフへのケアなど麻酔科医としてあまり接したことのない内容が多いことに気付く。目新しいことだけに興味があっても麻酔科医が専門的にやらなくてはならないものとは思わない。全国の緩和ケアチームが「均てん化」されてあらゆる問題に対処できているかという点、おそらくそうではないであろう。その施設の緩和ケアチームができること、専門的に対処できることは様々である。

ただ、そのほとんどに共通して言えることは、医学的には痛み、精神症状、消化器症状、呼吸器症状などの身体的管理が求められる点である。世界的な報告では、がん患者の75%は経過中必ず何らかの痛みを経験すると考えられ、WHOの推奨するがん疼痛治療ガイドラインによって85～95%の患者の痛みを軽減できると報告されている¹⁾。一方で、約半数のがん患者が痛みの治療は不十分であったとする報告もある²⁾。これらの報告は、鎮痛薬だけでは除けない激しい痛みが存在し、専門的な痛みの治療を必要としている患者がいることを示唆している。

緩和医療でよく取り上げられるスピリチュアルケア、家族のケアなどはたしかに大事である。しかしながら、痛みが治療されずして健全な精神状態（霊的?）を保て

るか、痛みを治療できずして愛する人の苦しむ姿を見ている家族の精神的ケアはできるのか、と苦言を呈したい。

麻酔科・ペインクリニック医の技術、精神神経科・腫瘍精神科医の診断と処方、他科で簡単に真似できないものであり、緩和ケアに科学的にアプローチできる「医学・治療学」として携わっていく上で重要な役割を担っていると考えている³⁾。

緩和ケアチーム：主体的関わり

麻酔科が主導している緩和ケアチームにはその専門性を十分に発揮してもらいたい。麻酔科医が主導するチームに患者を紹介する主治医は何を求めているであろうか。痛がっている患者に優しい声をかけて傾聴してほしいのではなく、コントロール困難ながん性疼痛をなんとかしてほしいという期待で依頼してくるはずである。麻酔科には昔からペインクリニックがサブスペシャリティとして存在し、麻酔科医なら誰でも神経ブロックができるものと思われるくらいに浸透している。精神神経科が先導している緩和ケアチームに神経ブロックを求めて紹介する主治医はいないし、麻酔科主導の緩和ケアチームに譫妄対策を依頼してくるのは精神神経科がいないときであろう。

麻酔科医の特徴は？やはり激しい痛みに対する管理である。手術麻酔でも痛みの管理は重要であり、手術という激しい侵襲に対するInterventional Pain Treatmentは麻酔科・ペインクリニックが得意とし、あまり他科ではがん性疼痛患者に施すことが少ない専門的治療の領域である。図1にペインクリニックでがん性疼痛に対して行なうことが多い手技を示す^{4,5)}。麻酔科が主導する緩和ケアチームでは、これらの神経ブロックや脊髄鎮痛法ができたほうがいいのは当然である。しかしながら、神経ブロックに慣れていなくても、多くのコントロール困難な痛みは硬膜外オピオイド投与によって一時的に回避することが可能である。図2に、当院のがん治療支援緩和ケアチームが治療困難ながん性疼痛の治療アルゴリズムを示す。当院でも治療困難ながん性疼痛患者の7割は硬膜外オピオイド投与で回避している。必ずしも神経破壊(neurolysis)などの技術に精通している必要はない。WHO方式で痛みが除けなくても、次の手段があるのが麻酔科主体となって行なう緩和ケアチームの特徴である。

The Role of Anesthesiologist in Palliative Care Team

すべての痛みを神経ブロックで除けるものではないが、少なくとも他科では除けない痛みを軽減する方法を持っているのは強みとなる。

図3に当院の緩和ケアチームに依頼された主な症状と痛みの治療法の割合を示す。その7割は痛みの治療の依頼であり、依頼された患者の2割に麻酔科的痛みの治療が施されている。大量オピオイドと鎮痛補助薬では対処

しきれない患者が、依頼された中の2割は占めるということである。

チームリーダーとしての責務は、患者の管理だけではなく、チームスタッフのモチベーションを保つことにもある。スタッフの意気を高め維持するために最も必要なのは、すばやく問題解決をしてくれるリーダーである。麻酔科医は普段、手術室という中央部門にいるため医師

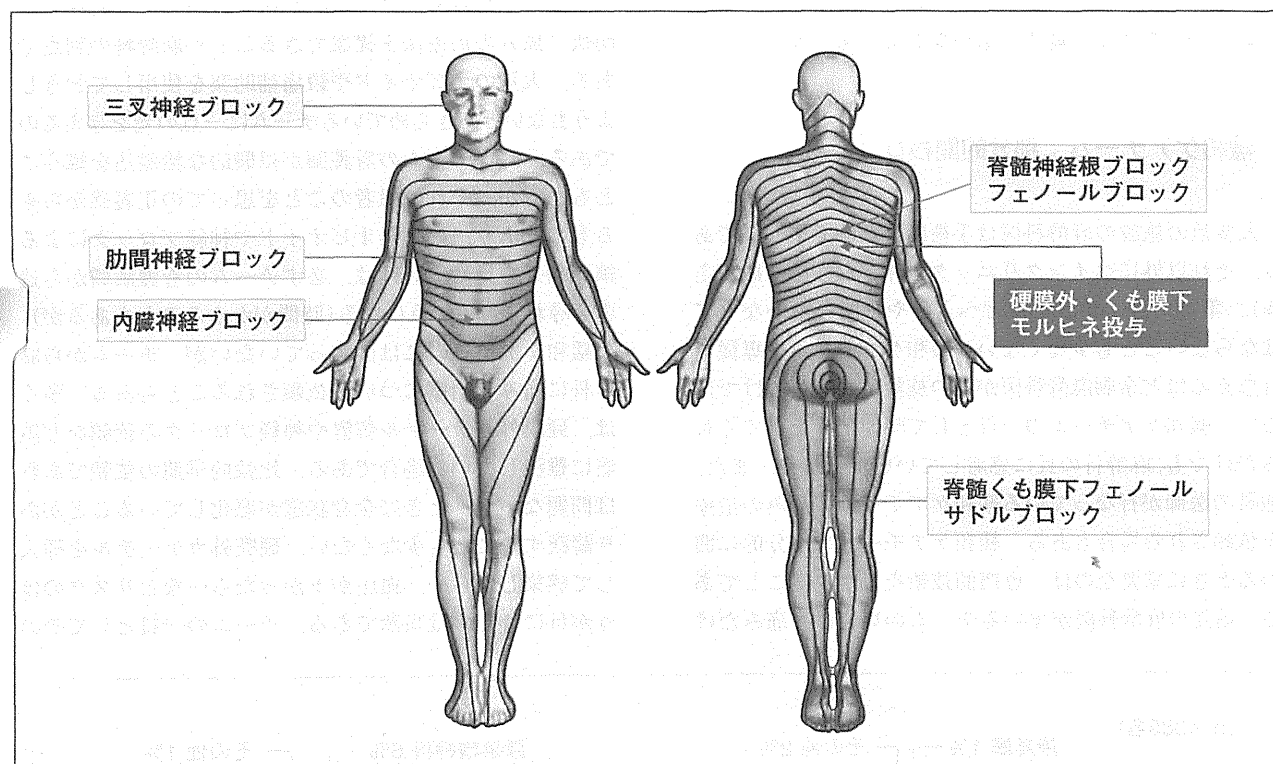


図1 がんの痛みに行う麻酔科的アプローチ

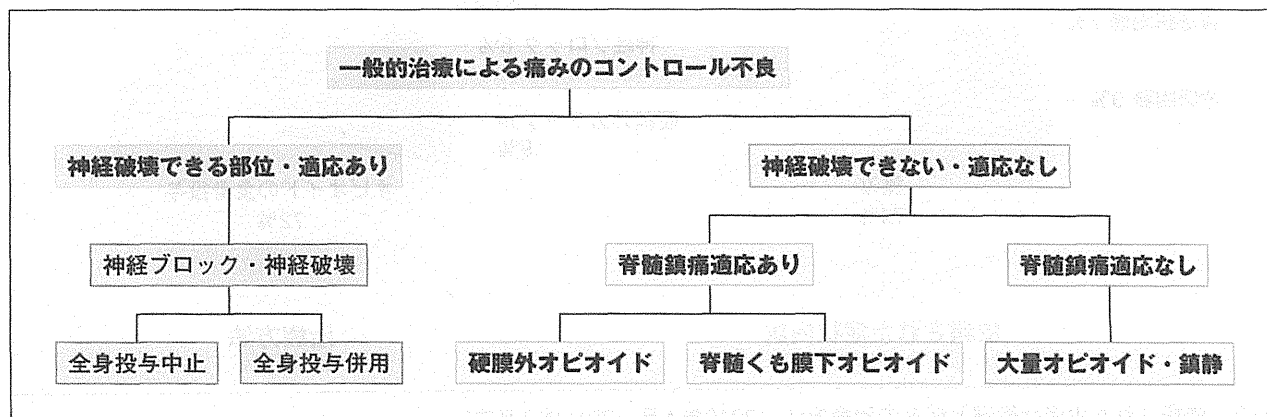


図2 がん性疼痛治療指針 (治療困難例)

間のコミュニケーションに慣れている。がん性疼痛以外の症状を扱わなくてはならないときでも他科に協力を依頼しやすい。WHOのガイドラインを含め今では鎮痛薬の使用法や副作用対策の情報は看護師や薬剤師も十分に持っている。ペインクリニックの技術はチーム内の看護師、薬剤師では処理できない痛みを解決してくれることも多く、それをチーム内で「見せる」こと、そして依頼した科を「魅せる」ことがチームの存在意義を高め、スタッフのモチベーションのアップにもつながり、スタッフのバーンアウトの防止にもつながるであろう。

緩和ケアチーム：部分的関わり

大多数の施設の麻酔科医は手術麻酔だけで手一杯である。それ以外にペインクリニック（非がん性慢性痛が主体）、集中治療、救急部などへ人材や時間を割かなくてはならないことも少なくない。緩和ケアチームを専従で行なえるほど余剰麻酔科医がどの施設にもいるわけではない。緩和ケアチームの一員として時間配分をしてもらえるだけでも、麻酔科の長に感謝していいであろう。また、他科の医師が行なっている緩和ケアチームに痛みの治療を依頼される場合もある。緩和ケアチームに部分的に関わるときに重要なのは、専門的技術を提供することである。前述の麻酔科医が率いるチームの場合は、痛みだけ

でなく他の症状管理やチームを統率するというところに労力を割かなくてはならないが、部分的に関わるときは痛みの管理のアドバイスと技術提供に集中したほうがよいであろう。

一員として関わる場合、カンファレンスでがん性疼痛管理に難渋しているのを見たときに、神経ブロックや脊髄鎮痛法の適応のアドバイス、一時避難として手術麻酔で行なう末梢神経ブロックや硬膜外カテーテル留置を提案する。手術麻酔で培った鎮痛法を応用して、的確かつ明快に痛みの治療法を提案できることが麻酔科の利点である。大量のオピオイドや鎮痛補助薬を使用しようとしてもあきらめているチームに一点の光を与えるのである。時にチームの看護師が侵襲的な治療法を嫌うこともあるが、それは患者のことを思っただけの正義感から来るものであり、硬膜外オピオイドや神経ブロックによる鎮痛効果を見せていけば、必ずチームの看護師側から適応を尋ねられるようになる（時間がかかることもあるが）。

緩和ケアチームには関わっていないが、チームから麻酔科に痛みの治療について依頼されることもある。多くは、硬膜外カテーテル留置や神経ブロックの依頼など鎮痛に難渋している場合である。比較的早期の依頼であれば問題ないが、ときに全身状態が悪化していることがあり躊躇することも少なくない。硬膜外カテーテルを挿入して感染したら…、血圧が下がったら…などリスクのほうが目に付くのは当然である。チームの一員としてその

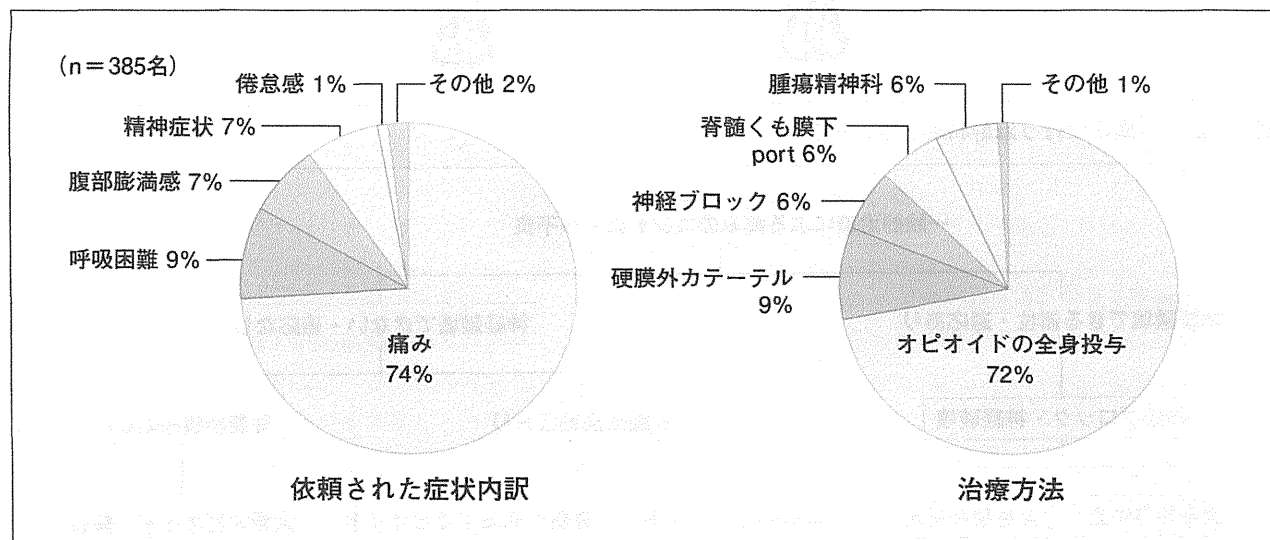


図3 依頼された主症状管理と痛みの治療方法 (2010年4月～2011年3月末)

患者の経過を見ていれば別だが、突然、やせ細って腹水が貯留している患者に「硬膜外カテーテルを…」と言われても「はい、了解」とは行かないであろう。しかし、こういった依頼を無下に断ると麻酔科が非協力的だと捉えられることもある。ただし、安易に受けるわけにもいかない。まずは、緩和ケアチームの医師にその患者の経過、患者や家族との信頼関係、余命、依頼に至った理由について聞いた上で、麻酔科の手技のリスクを説明して、一緒になって考えることが肝要である。がん性疼痛患者の全身状態は症例ごとに異なるし、緩和ケアチームと麻酔科の信頼関係も施設ごとに異なるので、実際に実施するかは個々の麻酔科医の判断に委ねられ、そこには正解も不正解もない。あくまで痛みの治療の専門家として逃げることなく立ち振る舞えばよいであろう。

まとめ

麻酔科医は手術麻酔時の究極の侵害受容性痛を管理できるプロであり、ペインクリニック医は難解な痛みを治療するプロである。緩和ケアチームに多く求められるのはがん患者の痛みの治療であり、このプロの経験と技術は必ず生かすことができるはずである。

緩和医療における麻酔科のディスアドバンテージは、

がんの治療経験がない、がんの告知をした経験が少ない、などが挙げられる。これは精神神経科、放射線科、循環器内科、心臓血管外科、眼科、形成外科などにも一部共通していることである。筆者も「麻酔科こそが緩和医療をすべきである」とは思っていないし、自身が緩和ケア医であると思ったことは一度も無い。しかしながら、「麻酔科がすべきでない」とも思わない。がん治療の経験がないことをディスアドバンテージとして麻酔科が緩和医療をするべきでないというのであれば、痛みの治療の1つである神経ブロックや硬膜外カテーテル留置ができない医師は緩和医療をするべきではないと返したいくらいである。そもそも緩和ケアチームを率いるべき科は何科の医師が適任なのであろうか？数十年後には「緩和ケア科」というものが他の科と台頭して専門的に存在しているのかもしれないが、現時点では、何科でもいいのである。内科でも外科でも、麻酔科でもいいし、心臓血管外科でもいいのである。決して麻酔科医でなくてはならない分野ではなく、麻酔科がやってはいけないものでもない。

麻酔科・ペインクリニックの医師は、緩和ケアチームに主体的に関わるにせよ、部分的に関わるにせよ、がん患者の多くが苦しむがん性疼痛に対して、痛みの管理のプロとして大きな役割を担っていることは間違いのない。

参考文献

- 1) Levy MH : Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335 : 1124-1132, 1996
- 2) Zhukovsky DS, Gorowski E, Hausdorff J, et al : Unmet analgesic needs in cancer patients. J Pain Symptom Manage 10 : 113-119, 1995
- 3) 服部政治 : 麻酔科と緩和医療. 医学のあゆみ 225 : 1127-1131, 2008
- 4) 服部政治, 佐野博美, 横田美幸, 他 : がん性疼痛治療. 麻酔科的鎮痛法. Mebio 27 : 107-114, 2010
- 5) 服部政治 : がん性疼痛におけるインターベンション治療の役割. 総合臨床 59 : 2473-2474, 2010

■ 顧問

盛生 倫夫
広島大学名誉教授

■ 名誉顧問(故)
(50音順)

稲田 豊
東京大学名誉教授

森 健次郎
京都大学名誉教授

■ 編集委員
(50音順)

稲田 英一
順天堂大学医学部
麻酔科学・ペインクリニック講座 主任教授
順天堂医院 副院長

花岡 一雄
JR 東京総合病院 名誉院長
東京大学名誉教授

福田 和彦
京都大学大学院医学研究科
侵襲反応制御医学講座麻酔科学分野 教授

弓削 孟文
広島市病院事業管理者
広島大学名誉教授

Next Issue

Anesthesia 21 Century® Vol.14 No.1-42

Feature Articles	「麻酔とアポトーシス」
	感染症とアポトーシス
	吸入麻酔薬とリンパ球アポトーシス
	発達期脳におけるアポトーシスと麻酔薬
	静脈麻酔薬によるアポトーシスの意義
	脳虚血とアポトーシス
Topics	グラム陰性菌の病原性と敗血症
Basics	抗凝固療法と硬膜外麻酔

Anesthesia
21
Century®

Vol.13, No.3-41

2011年11月発行
(季刊・年3回発行)

発行人 安堂 渥美

発行所 株式会社 ソフトナイン
〒530-0047
大阪市北区西天満6-1-2 千代田ビル別館
電話 (06) 6364-7426 (代)

印刷所 富士精版印刷株式会社

●本誌掲載記事の無断転載を禁じます。

緩和医療と麻酔科医

癌医療において疼痛緩和がきわめて重要な意味をもつことは、かねてより指摘されていたが、2006年の「がん対策基本法」の成立、そして翌年の「がん対策推進基本政策」の策定を受けて、国民に等しく緩和医療を提供することは国・自治体や医療側の責務となり、にわかに注目度も高くなった。ここでは、麻酔科（医）として緩和医療にどう取り組んでいけばよいのか、緩和医療で生かせる麻酔技術とペインクリニックの技術を紹介しつつ、考えてみたい。

癌患者と緩和医療と麻酔科医

がん対策基本法が成立したことで、患者が疼痛の緩和を目的とした医療を早期に受けられるような環境整備や、医療従事者が緩和医療の研修を受けることなどについて、国や自治体に対し施策を講じることが求められるようになりました。

WHOの定義によれば、緩和医療においては痛みを治療、痛みからの解放が大切であるとされていますから、がん対策基本法に疼痛管理が盛り込まれていることは、これに合致するものといえます。

◎痛みのある患者は7～8割

では、癌患者で痛みを感じている人がどれくらいの割合かという点、兵庫医科大学の村川和重先生が2002年に調査した結果¹⁾によると、モルヒネを使用している癌患者97人のうち、痛みを「感じている」「やや感じている」を合わせると80%以上でした。

また、2004年に国立がんセンター中央病院（当時）の平賀一陽先生が調べたところ²⁾では、治療初期においては20%くらいの患者が痛みを感じている一方、末期になると70%前後の患者が痛みを感じているという報告が

あります（図1）。

癌研有明病院のがん治療支援緩和ケアチームには年間350人くらいの新患依頼が来るのですが（コメント1）、その70%程度が痛みに関するコンサルトです（図2）。

日本よりも医療用麻薬の使用量が多い英国ですら、緩和ケアに紹介された患者の60～70%は痛みによるものであったというデータもあります。このことから、世界的にみて癌患者では痛みの訴えが最も多いといえるでしょう。

◎緩和ケアチームに求められること

緩和ケアチームにおいて医師に求められることは、それぞれの専門性を駆使して、主症状である疼痛のコントロールや、精神症状や消化器症状のコントロールを行うことです。

そこに薬剤師（服薬指導、副作用対策など）、看護師（ADL回復の支援、在宅での看護指導など）、ソーシャルワーカー（地域連携など）といった、いろいろな分野のスタッフが加わって、チームとして全人的ケアを提供することが緩和医療ないしは緩和ケアチームの存在意義です。

癌患者が訴えるのは痛みだけではないというところが、緩和医療にチーム医療が必要になるゆえんです。

服部 政治

HATTORI, Seiji
癌研有明病院 麻酔科・ペインクリニック

◎麻酔科医は緩和医療に不向き！？

緩和医療において、麻酔科医には弱みがあります。

他の診療科から麻酔科に転身された先生もいますが、ほとんどの麻酔科医は悪性腫瘍を主治医として治療した経験がありません。つまり、癌の告知をしたり、患者や家族と話し合いをしたりということは、ほとんど経験していないわけです。

また、麻薬の使い方は麻酔科医が一番上手だというのが一般的な認識ですが、内服薬や貼付薬による長期的な疼痛コントロールに慣れている人は少ないと思います。

緩和医療というのは、患者が回復する可能性を踏まえて、あるいは余命の長さに応じて、対処法を考えていくという面があるのですが、麻酔科医は余命を予測するのは経験不足から苦手だと思います。

そして、癌患者の症状は疼痛だけではなく消化器症状や精神症状もみられます。しかし、多くの麻酔科医はそういった症状の病棟での管理経験があまりないものと思います。

以上のような弱点から考えると、麻酔科医はあまり緩和医療に向いていないのではないかとも思えますが、一方で、麻酔科医の強みもあるのです。

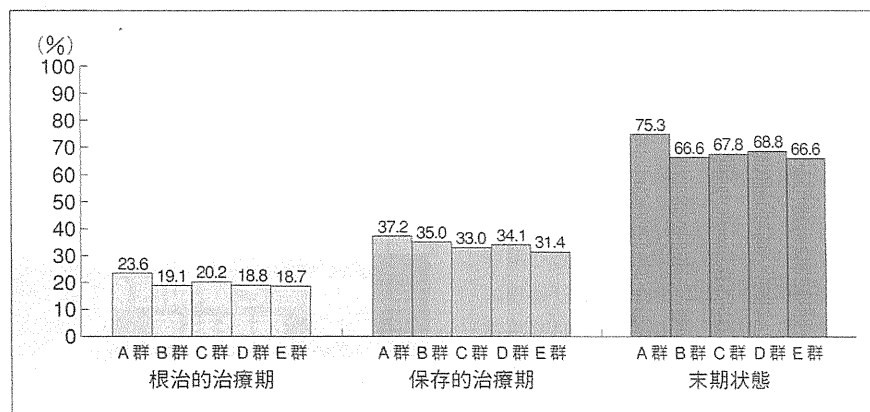
◎麻酔科医にも強みがある

まず、全身管理ができることです。広く全身の状態をみることができるという点は強みです。

それから、当たり前のことですが、麻酔をかけることができます。これにどのような有用性があるかは、後で症例をまじえて紹介します。

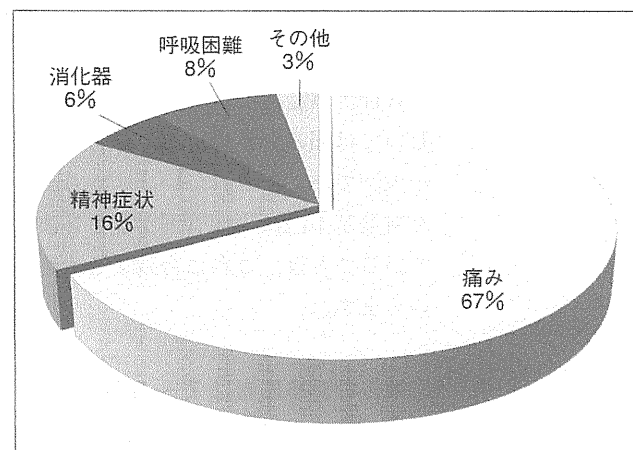
▼図1 病院群ごとの病期別がん性疼痛出現率（文献2より改変）

A群：がんセンター・成人病施設、B群：大学病院、C群：がん診療施設、D群：機能評価認定・研修施設、E群：機能評価認定病院。



▼図2 当院がん治療支援緩和ケアチームへの依頼内容（主症状、284人、2009年4月～2010年2月）

精神症状：譫妄、うつ、不眠、統合失調症など。消化器：イレウス、便秘、吐き気など。その他：痒痒感、痙攣など。



また、激しい疼痛の管理に慣れていますし、ペインクリニックでの経験や術後鎮痛などの技術を持っています。そして患者の急変・危機的状況への対応にも慣れています。

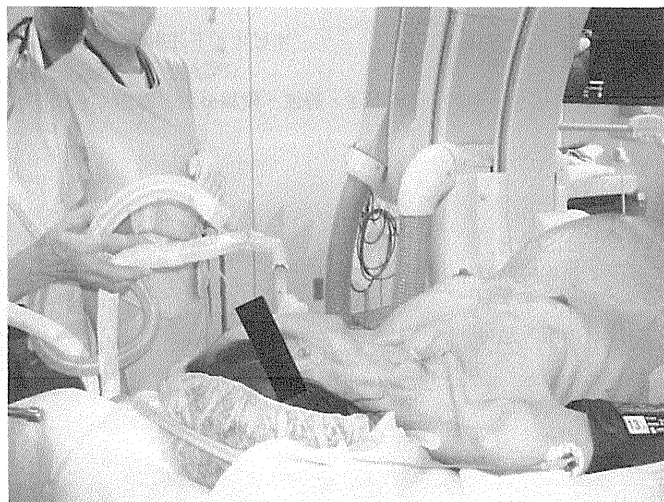
さらに、ふだんからいろいろな外科系の先生たちと協働して仕事をしていますので、他科とのコミュニケーションに慣れています。緩和医療というチーム医療においては、これは重要な点だと思います。

コメント1

緩和ケアというと、何の治療もできなくなってから行く次のステップ、全身状態を保って余生を過ごしましょうという段階、という認識が非常に根強い。それは医師側も患者側も同じである。癌研有明病院で「がん治療支援緩和ケアチーム」という名称にしているのは、そういうイメージを持たれたくないからであり、実際、このように呼ぶことで患者もネガティブにとらえずに受け入れてくれることが多い。

*1 麻酔上はリスクが高いため、厳密なインフォームドコンセントのもとで実施した。

▼図3 著明腹水に対して全身麻酔下にシャント術を施行した例



緩和医療で活かせる 麻酔技術

そういう麻酔科医としての強みを緩和医療で活かす道の一つとして、麻酔科医が提供できる麻酔技術とはどのようなものか、例を挙げて紹介しましょう。

◎著明腹水例の苦痛緩和

症例は40代の女性で、肺腺癌の診断で化学療法を受けていました。閉塞性黄疸があって胆道ステントを挿入し、その後は外来で化学療法を継続したのですが、腹水貯留が増加し、そのコン

コメント2

全身麻酔で手技を行えば、あるいは何らかのブロックをしてあげれば、もしかしたら余命が延びるという患者が病棟にはたくさん埋もれている。しかし、全身状態が悪いので依頼するのもちょっと気がひけるし、麻酔科は手術麻酔で手一杯だし、というような理由で、コンサルトする前に鎮静してしまっているケースもあるのではないかと思います。

トロール目的で入院となりました。

IVR (interventional radiology) で腹水シャントの手術が予定されたのですが、その前に腹水貯留による苦痛緩和が緩和ケアチームに依頼されました。

腹水は著明で、坐位でないと呼吸苦が出現するため、眠ることもできません。睡眠導入薬を使うとSpO₂が80%台に低下してしまうため使用できず、努力様呼吸と苦悶様表情が続いていました。

こういう例は緩和医療ではよく見かけるのですが、どうやって苦痛を緩和すればよいのでしょうか？

◎問題点を挙げると…

まず、腹水を除去する以外にこの症状を軽減することはできません。

では、IVRによるシャント手術はどうかというと、これは必ず30分は仰臥位にして透視下に行くことになりまから、座っていることしかできない今の状態のままでは無理です。

鎮静することも考えましたが、呼吸不全で死亡する可能性が大きいため、

もし亡くなってしまった場合、家族には医療過誤とみえてしまう可能性もあります。

◎結論は「麻酔下にシャント」

そこで緩和ケアチームの出した結論は、「全身麻酔下に手技を実施すればシャントが可能」というものです*1。シャントさえ可能なら、ADLが回復するわけです。

実際、この症例は肺機能が悪いわけではなかったのですが、全身麻酔をかけて30分間陽圧呼吸をして、なんとか手術を終了しました(図3)。

その後、1週間かけてゆっくり腹水が減っていき、歩いて退院することができました。

◎この症例から考えること

最初に主治医が出した結論は「もう手立てがないので鎮静」というものでしたが、この判断は当然かと思えます。IVR医も「シャントで回復可能だが、仰臥位になれないなら実施不能」という結論でしたが、これも至極当然なものです(コメント2)。

一方、緩和ケアチームの出した結論は、「鎮痛薬や麻薬を使うよりも、原因治療、つまり腹水の処置さえできればまだ余命はある。シャントが唯一のチャンスならば麻酔管理下に実施するしかない」というものでした。

これは、緩和ケアチームの医師が麻酔科医であるからこそ、できたことです。麻酔技術を生かすチャンスが少ないことは事実ですが、ペインクリニックでの技術を学ばないと緩和医療には何も技術提供できないというわけではないのです。

* 2 癌の転移で椎体がつぶれかけているところに骨セメントを入れて椎体の支持力を高める。

緩和医療で活かせる ペインクリニックの技術

ペインクリニックの技術は、緩和医療のなかでは非常に有用性が高いものです。

世界的にみて日本が優れているペインクリニックの技術は何かというと、神経ブロックや手先の器用さです。そのために日本のペインクリニック＝神経ブロックは、徹底的に痛みをとるというイメージを持たれていますし、これは誇れる技術だと思っています。

では、緩和医療で生かせるペインクリニックの技術には一体どういうものがあるのか、みていきましょう。

さまざまな除痛法

癌性疼痛の治療にはいろいろな方法がありますが（図4）、注射薬やPCAを使った治療法は、麻酔科医のほうが得意かもしれません。特に硬膜外腔や脊髄くも膜下腔への投与となると、麻酔科医の専門技術は欠かせません。

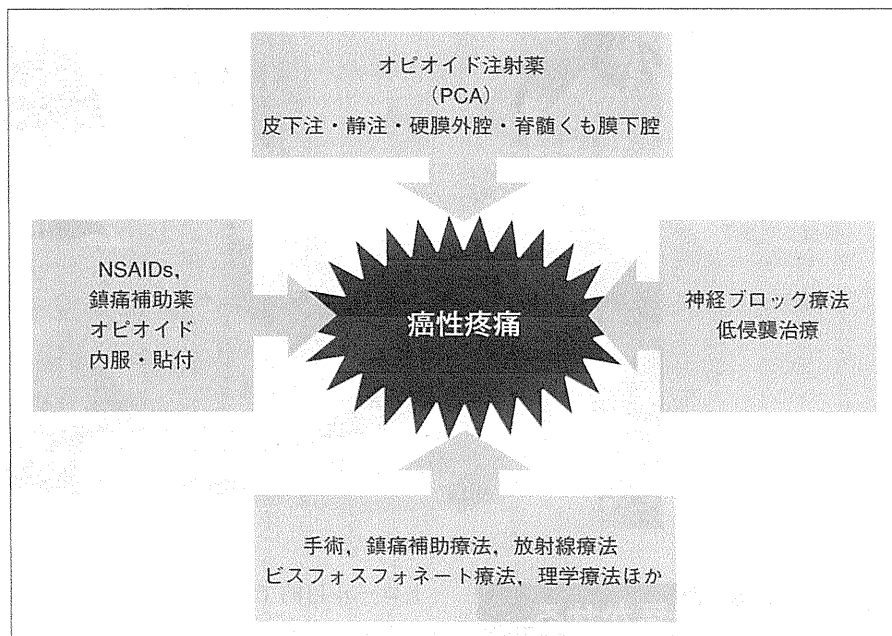
神経ブロック療法はもちろん、椎体形成術^{*2}も、かなり高い鎮痛効果を期待できる方法です。また手術（イレウス解除など）も、除痛方法として有用なケースがあります。

実は理学療法も、完全な除痛は無理ですが、かなり苦痛を軽減できることが多いんです。これは、癌による痛みというよりも、癌で安静臥床を強いられていることによって起こる筋筋膜性疼痛や関節拘縮などに対して有効です。

◎主体はオピオイドによる除痛

現在、日本で使えるオピオイド、モル

▼図4 がん性疼痛の治療法



▼表1 日本のオピオイド製剤

	モルヒネ	オキシドロン	フェンタニル
徐放剤	ビーガード MS コンチン カディアン MS ツワイスロン モルベス細粒 パシーフカプセル	オキシコンチン	デュロテップ MT パッチ
速放剤	塩酸モルヒネ錠 塩酸モルヒネ末 オプソ内服液	オキノーム	アクレフ
坐薬	アンベック坐薬	×	×
注射薬	塩酸モルヒネ注 アンベック注	パピナール注 (注射薬開発中)	フェンタニル

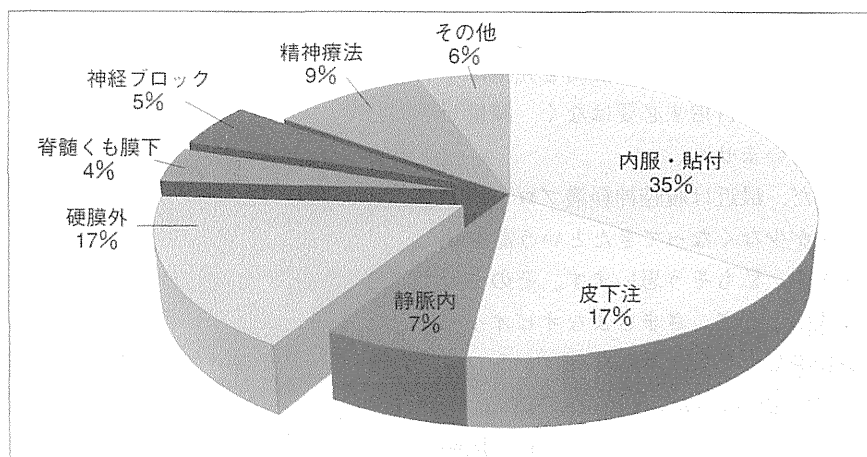
ヒネ製剤はたくさんありますが（表1）、オピオイドを使う場合にはなるべく同じ成分を使うことが推奨されています。

例えば、モルヒネの徐放剤と速放剤でコントロールしていたが、それが効かなくなった、もしくは副作用で用量を増やすことができない、というようなどきには、すべてをオキシドロンに

*3 2011年春には、フェンタニル速効製剤のアクレフ[®]が発売予定である。

▼図5 当院がん治療支援緩和ケアチームで行う主な治療方法（284人、2009年4月～2010年2月）

皮下注：モルヒネ、フェンタニルのほか、サンドスタチン[®]の皮下注射も含む。



変える、あるいはすべてをフェンタニルパッチに変える、という変更法をとることになります。

モルヒネとオキシコドンそれぞれに利点があるのだから併用するべきだと言う先生もいますが、それは現時点では推奨されていない方法です。これまで、日本にはフェンタニルの速効剤がなかったため、しかたなく違う成分の組み合わせでコントロールしているわけです*3。

実際には、モルヒネ注射薬を使って癌性疼痛を管理することが多いです。フェンタニル注射薬は、術後鎮痛にはいいのですが、癌性疼痛の場合にはいろいろ不都合があります。これは高濃度のものがないためです。ある程度まで増量していくと皮下注射もできなくなってしまいますし、硬膜外に投与するにしても局所麻酔薬と薄めることが困難になったりします。

◎緩和ケアでの侵襲的手技は 1/4

当院のがん治療支援緩和ケアチームで

も、治療方法の半数以上はオピオイドや鎮痛薬の全身投与ですが、硬膜外腔投与、脊髄くも膜下腔投与、そして神経破壊薬を使う神経ブロック療法などが1/4くらいあります（図5）。

では、癌性疼痛の患者の1/4でこのような侵襲的な治療が必要かということ、決してそうではありません。多くは主治医による薬物の全身投与で対応できます。

それでもコントロールができない例や、オピオイド系の扱いが苦手な先生から依頼があった例を私たちは診るので、どうしても割合が高くなりますが、実際にこういう侵襲的な手技を要する患者は5～10%程度かもしれません。

◎局所治療/病態治療で力を発揮

癌性疼痛治療を大きく分けると、鎮痛薬の全身投与（一般的治療）と局所治療/病態治療（専門的治療）があります。

鎮痛薬の全身投与はWHOの疼痛管理指針に則って行うこととなりますが、

これはどの診療科の医師でも共通して行えるように作られたものですので、麻酔科医でなくても実施に問題はないでしょう。むしろ、他の診療科のほうが豊富な経験を持っているといえます。

それでも除痛できない場合に、麻酔科医によるペインクリニック的な専門的治療が必要となってきます。

その一つが、鎮痛薬投与経路の変更です。脊髄鎮痛法（後述）、脊髄くも膜下腔へのカテーテル留置と皮下アクセスポートの設置（後述）、あるいは、日本にはまだありませんが埋め込み型ポンプを使ったりします。また、脳室内に直接モルヒネを投与する方法もあります。

また、神経ブロックもよく行われます。局所麻酔薬を使用した一時的ブロックと、アルコールやフェノール（メモ1）などの神経破壊薬を使った恒久的な神経ブロックがあります。

その他、椎体形成術、経カテーテル動脈塞栓術（痛みを起している腫瘍を縮小させる）などもありますが、これは麻酔科だけでなく放射線科の出番でしょう。



がん性疼痛の神経ブロック

神経ブロックこそ、麻酔科医の独壇場です。

◎三叉神経ブロック

顔面の腫瘍による激しい痛みには三叉神経ブロック、ガッセル神経節ブロックなどができればよいのですが、私は癌患者には2例しか経験がありません。

なぜかという、激しい痛みを伴うような腫瘍はそれなりの大きさになっ

ていますから、腫瘍が大きいとアプローチができません。放射線診断の技術がさらに進歩すれば、そのアプローチも可能になってくると思いますが、透視下での三叉神経ブロックはやはり困難を伴います。

◎肋間神経ブロック

肋間神経ブロックがよく適応になるのは肋骨への転移、もしくは胸膜浸潤です。しかも限局している場合には非常によいテストブロックになります。

肋間神経ブロック自体で恒久的に除痛できる例はほとんどありませんが、肋間神経ブロックでテストして、その痛みがすごく楽になるのであれば、それから胸部脊髄神経根ブロックや、脊髄くも膜下フェノールブロックなど脊髄神経ブロックを行えばよいのです。そうすれば、絨毯爆撃のようなオピオイド全身投与をしなくてもすみます。

もちろん、あちこちに痛みがある患者では適応になりませんが、局所的な痛みがある患者では、除痛のチャンスは十分あります。

◎内臓神経ブロック

腹腔神経叢ブロックなどで内臓痛をとる方法や、肛門部の痛みや遠位部の痛みには脊髄くも膜下フェノールサドルブロックがあります。

腹腔神経叢ブロックは透視下で行う場合もありますが、CT下で行う場合もあります。普通は椎体から6～7cm離れたところがアプローチの目安とされていますが、CT下で行う場合にはその距離にこだわらずに確実に針先を目的とする部位に進めることができるという利点があります。

腹腔神経叢ブロック後は、痛みが出現したときや退薬症候に対しレスキュー用のフェンタニル注を使うこともあります。オピオイドの使用を完全にやめることを目指す必要はなく、減量してかまいません。

ただ、最近は腹腔神経叢ブロックの依頼が少なくなってきたという話を聞きます。私もそう思います。その一つの理由として、さまざまなオピオイドが登場し、それによる疼痛コントロールが可能になったことが挙げられます。

もう一つの理由は、昔は各科の医師が麻酔科に直接除痛を依頼していましたが、今は緩和ケアチームに依頼をします。そのチームに麻酔科医が加わっていないければオピオイドだけでコントロールしようとやっきになり、緩和ケアチームから麻酔科に依頼するというケースが少なくなり、こういったブロックの依頼が少なくなってきたのではないかと私は思っています。

施設によっていろいろ事情はあるでしょうが、腹腔神経叢ブロックなどの内臓神経ブロックはとても有効な除痛法だということは知っておいてください。



脊髄鎮痛法

硬膜外や脊髄くも膜下腔に直接モルヒネを投与する脊髄鎮痛法 spinal analgesia も、麻酔科医ならではの技術です。

◎癌性疼痛管理と術後鎮痛のちがいは

なかでも一番有用性が高いのは、硬膜外オピオイド投与です。当院では、たとえ余命が3日でも硬膜外カテーテル

メモ1

フェノールグリセリンの有効期間は最長で3か月だそうである。実際には、1か月以内に使うほうがよい。製剤の期限が1年であっても、効き目が全然ちがうので、なるべく新鮮なものを使うようにしていただきたい。