

▼表 2 癌性疼痛管理と術後鎮痛のちがい

	癌性疼痛管理	術後鎮痛
痛みの経過	増強していく	減少していく
監視	通常の病棟管理または在宅管理	観察室やモニター
鎮痛期間	さまざま	3～5日間
持続投与	増量していく	減量していく
レスキュー回数	さまざま	減少していく
硬膜外鎮痛		
使用薬液	オピオイド主体	局所麻酔薬主体
レスキューによる 血圧への影響	許容できない	ある程度許容
運動障害	許容できない	ある程度許容

▼表 3 癌性疼痛に対する硬膜外オピオイド鎮痛法の一例

局所麻酔薬	0.05%レボブピバカイン (ポプスカイン®) または 0.05%ブピバカイン (マーカイン®) ※非常に薄い濃度を使用する
オピオイド	モルヒネ 0.1mg/mL または フェンタニル 5～10μg/mL ※基本的にオピオイド濃度で調整していく

を留置することがあります。

しかし、硬膜外鎮痛を行うとなると、血圧が下がるのではないかと、運動麻痺が起こるのではないかと、カテーテルをいつまで入れておけるのかなど、いろいろなことを考えて、なかなか実施に踏み切れないことも多いと思います。

実は、癌患者に使う硬膜外鎮痛と通常の術後鎮痛とは、オピオイドの使い方が大きく異なるのです (表 2)。

手術後の痛みというのは、慢性化しないかぎり基本的には減っていきます。ですから、持続投与はすぐに必要ではなくなるし、レスキュー投与も必要なくなって、あとは内服、そして痛み止めは必要ない、と移行していくのが術後鎮痛です。一方、癌性疼痛の場合には、腫瘍の増大や症状の進行

に伴って、どんどん痛みが強くなっていくのに応じて、持続投与量もレスキュー量も増やしていかなければなりません。

監視状態についても、癌性疼痛は基本的には居宅、あるいは通常の病棟での生活になりますから、ずっと監視しているわけにはいきません。一方、術後であれば血圧をはじめ各種モニターで監視していますし、看護師の目も届きます。

鎮痛期間は、癌患者では痛みの強さや部位、そして余命によってもさまざまですが、術後鎮痛は一般的にはせいぜい 3～5 日程度です。

◎硬膜外鎮痛での癌性疼痛管理と術後鎮痛のちがい

硬膜外鎮痛での使用薬液は、癌性疼痛ではオピオイドが主体になります。オピオイドの量を変更しながら疼痛管理をしていくわけです。一方、日本では術後鎮痛は局所麻酔薬が主体となります。

硬膜外に投与した場合には局所麻酔薬のほうがオピオイドよりも効果が強いというイメージを皆さんは持っていると思います。しかしながらオピオイドは麻痺を起こさないし、自律神経系にも影響しません。つまり、用量を増やしても血圧低下や運動障害について心配しなくてもいいのです。したがって、癌性疼痛においてはオピオイドが主体となります。

レスキューによる血圧への影響も、術後鎮痛では監視が可能ですし、短期間ですから許容できますが、ふだん通りの生活を目指す癌性疼痛患者では許容することはできません。運動障害も同様です。

◎癌性疼痛に対する硬膜外オピオイド鎮痛法 (表 3)

局所麻酔薬には、私はレボブピバカイン (ポプスカイン®) やブピバカイン (マーカイン®) を使っています。

なぜブピバカインを使うかという点、モルヒネと併用したときに、モルヒネの量を減らすことができる (opioid sparing effect) というエビデンスがあるからです。また、非常に薄い濃度 (0.05%) で使っていますが、これなら自律神経系もブロックしませんし、運動神経もブロックしません。

オピオイドについては、初期はモルヒネ 0.1mg/mL、またはフェンタニル 5～10μg/mL で投与することが多い

です。

癌性疼痛においてフェンタニルよりモルヒネのほうが有利な点は、投与経路によって鎮痛効果が大きく異なるということです。モルヒネの経口投与での鎮痛効果を1としたとき、静注で3倍、硬膜外では20～30倍、脊髄くも膜下では100～300倍といわれています。つまり、それだけ少ない量ですむということです。

一方フェンタニルは、脂溶性が高いため組織移行の問題もあるのですが、基本的にどの投与経路でも用量は同じです。したがって、硬膜外や脊髄くも膜下へのフェンタニル投与を長く続けていると、量が増えてきたときに濃度の調整が難しくなります。

モルヒネは4%液がありますから濃度の調整ができるうえに、投与経路を変えることで量を減らすことができるという点から、より長く使えるのです。

### ◎脊髄鎮痛法を援用した成功例

脊髄鎮痛法の成功例の一つを紹介します。

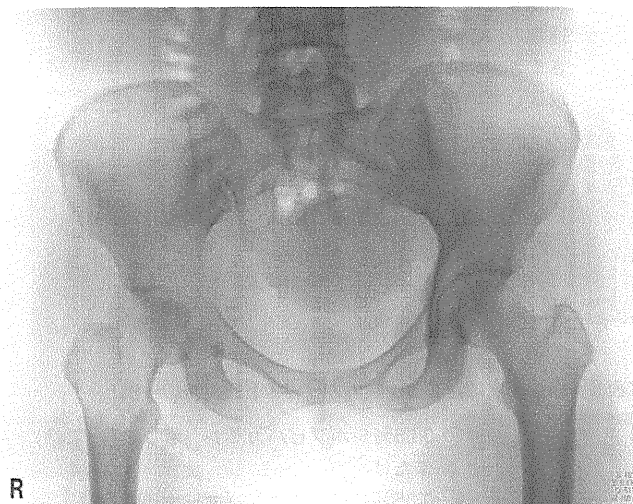
30歳の女性で、子宮体癌ステージ4bです。多発骨盤転移、大腿骨頸部転移があり(図6)、右下肢・大腿部から膝下にかけて、間欠的な痛みと、動作時に増強する痛みがありました。ロキソニン<sup>®</sup>を使用したのですが、まったく効果がなく、オピオイドの使用を開始しました。

当然ながら行動制限をしていたのですが、右大腿骨頸部の病的骨折をしてしまいました。安静臥床しかできず、ベッドが少しでも揺れようものなら、ものすごい叫び声をあげるほどの激痛です。

さて、それではどうするかですが、

▼図6 30歳女性、子宮体癌ステージ4b

右下肢・大腿部から膝下にかけて、間欠的な痛みと、動作時に増強する痛みがあった。右大腿骨、恥骨、腸骨、坐骨に転移あり。



いろいろな方法があります。内服しているオキシコドン<sup>®</sup>を増量する、フェンタニルパッチを貼る、モルヒネ注射液を使う、または脊髄鎮痛法、さて、どれを選ぶでしょう？

わずかな振動でも「痛いつ！」と叫ぶような痛みは、オピオイドの全身投与で取り除くことはほとんど不可能と、思っているため、残るは脊髄鎮痛法ということになります。

しかし、仰向けのまま動けない患者にどうやって脊髄鎮痛法を行えばよいのでしょうか。麻酔科医には全身麻酔という武器があります。そこで、全身麻酔をかけて、側臥位にして硬膜外カテーテルを入れて、仰向けにして覚醒させる、という方法をとることにしました。

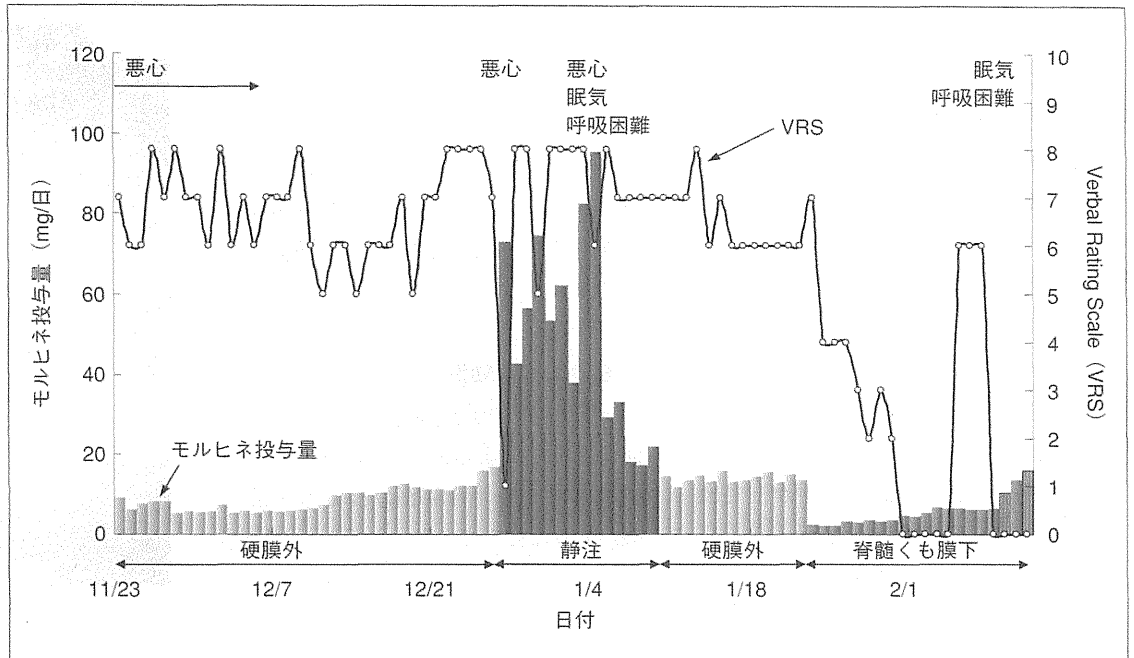
使用したモルヒネの濃度(0.263mg/mL)もポブスカイン<sup>®</sup>の濃度(0.079%)も、非常に少なくすんでいます(メモ2)。

### メモ2

硬膜外カテーテルからモルヒネを投与して癌性疼痛管理をした場合には、静注・内服・貼付薬に比べて痛みのとれ方や質が全然違うので、等鎮痛用量で計算できるようなものではない。

- \* 4 硬膜外は空間なので、ある程度の量を入れないといけないが、脊髄くも膜下の場合は脳脊髄液の中に薬を拡散させるので、非常に少ない量で済み、あとは濃度で調節すればよい。
- \* 5 ちなみに、脳室内モルヒネ投与では、もっと投与量を減らすことができる。適応は、全身または頸部～胸部にかけての痛みである。

▼図7 膵臓癌の局所浸潤・骨転移例でのモルヒネ投与量と疼痛スコア



◎不測の事態にも麻酔科医が活躍

こうしてこの患者ではほとんど痛みはとれたのですが、1～2週間して夕方にカテーテルが抜けてしまいました。

この時点では体位変換できるようになっていたのですが、全身麻酔をしようにも、すでに手術室が閉まっている時間でしたし、スタッフを招集するのも無理でした。また、病棟で入れ直すにも、カテーテルが抜けて痛みが出始めていて側臥位にすることができませんでした。

そこで今度はペインクリニックの技術が生きてきます。股関節ブロックです。

股関節が動く痛みがあるので、股関節内に2%メピバカイン(カルボカイン®)を20mL注入し、しばらく待っていると、コンパートメントがブロックされて、痛みは非常に楽になりま

した。これにより、側臥位にして硬膜外カテーテルを再挿入することができました。

●持続脊髄くも膜下カテーテル留置

上記の患者は、麻酔科医の技術がどれも効果的であった例ですが、こういう事態をずっと続けていると、私たちも疲弊してしまいますし、患者にも有益ではありません。

そこで、この患者は重要臓器には転移してないので余命も半年くらいはあるし、退院して在宅での療養を目指したいと考えました。

◎モルヒネ使用量を減らせる

そうなると必要になってくるのが、脊髄くも膜下腔へのオピオイド持続投与と、皮下アクセスポートです。先ほど

述べたように、脊髄くも膜下腔に投与すると内服よりも遥かに高い鎮痛効果を上げることができるので、非常に少ない投与量で管理することができます\*4。

図7は膵臓癌の局所浸潤・骨転移があった症例ですが、最初は硬膜外を使っていたのですが、感染が起きたために静注に変更し、もう一度硬膜外に戻した後、脊髄くも膜下投与を行っています。

モルヒネの総投与量をみると、硬膜外から静注に変更したときにもものすごく増えています。そして硬膜外に戻すと減り、脊髄くも膜下にするとさらに減っています。

このように、モルヒネに関しては投与量を非常に少なくすることができ\*5、そのぶん意識状態も良好な状態を保てます。

### ◎手技における注意点

ポートを設置する部位は、だいたい胸の下になります（図8）。ポートを腹部に置くと、末期に腹水でパンパンになってくるとカテーテルが引きつれる可能性もありますし、化学療法をするときの穿刺もしにくいので、必ずポートは胸の下、肋骨のあたりに置くようにします。

ポートからカテーテルが体内に入り、硬膜外腔に留置されます。硬膜外に入った後、術中に意図せずに髄液が流れてくることもあると思いますが、これは意図させて硬膜を破ります。

そして、カテーテルを上の方へ進めていきます。挿入されているかどうか、あらためて確認した後、カテーテルから髄液が流れていきます。もう1回、カテーテルから造影剤を流してやると、脊髄くも膜下に入っていることが確かめられます。

このカテーテルを外に出しておく、抜けたときに再挿入しなければなりませんので、これを皮下に埋め込んでしまいます。

アクセスポートと接続したら、あとは縫合して、途中でカテーテルが破損したり接続部で漏れがあったりしないかどうかを確認して終了です。だいたい30分くらいで終わります。

### ◎外来での管理が可能となる

モルヒネ投与量を0.5mL/hrとすれば、100mLのポンプで200時間も持ちます。つまり1週間は持続投与が可能なので、外来通院で管理していくことが可能となります。

先ほどの患者も、すでに100日を経過しているのですが、脊髄くも膜下モ

ルヒネ投与は1日2.1mgで、痛みはほとんどありません。大腿骨頸部骨折というのはだんだん痛みが軽くなっていきますので、それも影響していると思うのですが、そのほかの鎮痛薬はまったく必要なくなり、坐位も可能になりました。今では車椅子への移乗が可能です。

### ◎その他の有効例

40代の女性で子宮頸癌の患者では、腰椎多発転移による激しい背部痛があり、硬膜外モルヒネ150mg/日でも全然効果がありませんでした。しかし、12mg/日の脊髄くも膜下投与で体動時の痛みが1/10に軽減し、その後6か月ほど生存できました。

50代の男性で滑膜肉腫の骨盤内浸潤により臀部と下肢に激痛があった症例では、モルヒネ静注120mg/日で効果がなかったのですが、2.8mg/日の脊髄くも膜下投与で軽快し、約4か月間生存できました。

60代の男性では、非常に大きな脂肪肉腫により痛くて横向きになれなかったのですが、モルヒネ1.2mgで安静時・体動時とも痛みは消失しました。残念ながら40日くらいで亡くなってしまいましたけれども、きわめて高い除痛効果が得られた症例の一つです。

### ◎コストパフォーマンス

オピオイド、麻薬は非常に高価です。例えば、オキシコンチン<sup>®</sup>を1日1200mg服用する場合には3万円かかります。3割負担でも1万円、1週間で7万円です。他のオピオイドでも同様です。

癌患者で痛み止めをたくさん処方さ

▼図8 皮下アクセスポートの設置



メモ3

海外では、下に示したような埋め込み型ポンプがすでに主流となっており、使われていないのは日本を含むアジアの数か国だけである。ただし、非常に高額であり、200万円くらいかかるらしい。



Medtronic 社製 Synchromed®

れていると、2週間分で20万円とか30万円を窓口で支払うことも珍しくありません。自己負担限度額を超えた分が戻ってくるとはいえ、その時点ではものすごい金額を支払わなければならないわけです。

その点、脊髄くも膜下投与では、モルヒネ注は100mg/週なら1日当たり450円ですみます。最初の手技料やインフューザー交換費はかかりますが、全体としての薬剤費・医療費の削減に有効です。最近では、このコストパフォーマンスの良さを期待して来る患者も出てきています(メモ3)。

**痛みから解放された最期を迎えるために**

緩和医療でペインクリニックや麻酔科に求められるのは、やはり身体的な痛みを取り除くことだと思います。そのために専門的技術を駆使することで、緩和医療に貢献できます。

疼痛治療には選択肢がいろいろあります。何もしなければ訴えられることはありませんが、それでは患者の苦痛が続くだけです。それどころか悪化していき、そして衰弱、鎮静へと向かうこととなります。

神経ブロックなどの処置を施すということは当然ながらリスクを伴います。しかし、同時にベネフィットもある場合には、ぜひそこを目指して、躊躇する他科の先生方を説得してください。

われわれの先輩医師たちは、何も無い時代に、どうやって痛みをとるかという工夫をしました。その結果、神経ブロックが生まれ、脊髄鎮痛法が生まれたわけです。

もちろん、癌の痛みの中には取り除けないものもあります。しかし、鎮静をかける判断をする前に、ほかに鎮痛方法がないか、もう一度検討してみることが必要だと思います。



厳しかった父親とか優しくなった母親が七転八倒して死んでいく姿を次の世代に見せないと、彼らは自分が死ぬときに非常に怖くなってしまいます。麻酔の技術を使ってより有効に痛みをとって余生を送り、そして緩和ケアチームで全人的なケアを受けて最期を迎える、というふうにしてあげることが大事だと思います。

文献

1. 村川和重, 調査報告「モルヒネ製剤服用がん患者の意識調査」, 緩和医療学 2002; 14 (4): 69-73.
2. 平賀一陽, 厚生労働科学研究費補助金「がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究」報告書, 平成16年3月.



## 5 がん疼痛：中等度から高度の痛みに対する薬剤 オキシコドンの特徴

服部政治 (はっとり・せいじ) がん研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック医長  
同 がん治療支援緩和ケアチーム

### オキシコドンの特徴

オキシコドンの歴史は古く、米国では1917年に術後鎮痛や抜歯後の痛みで使用されてきました。1987年に塩酸オキシコドン単剤が、1996年には徐放性製剤であるOxyContin<sup>®</sup>が欧米で発売となり、日本では2004年にオキシコンチン<sup>®</sup>錠が、2007年にオキノーム<sup>®</sup>散が発売され、今ではがん疼痛管理のうえで内服オピオイドのなかで第一選択となっているといっても過言ではないでしょう。

オキシコドンは、アヘンアルカロイド系のオピオイド受容体作用薬で、体内に入ると代謝酵素であるCYP2D6によりオキシモルフォンへ、CYP3A4によりノルオキシコドンへと代謝されます。オキシモルフォンは活性代謝産物であり、その鎮痛効果はオキシコドンの約14倍と強力ですが、その量は非常に少なく臨床問題とはなりません。ノルオキシコドンには薬理活性はほとんどありません<sup>1)</sup>。つまりオキシコドンを使用するうえでは、代謝産物による副作用や蓄積をあまり考慮しなくてよいことになります。

また、オキシコドンのバイオアベイラビリティ<sup>▶【解説】</sup>は60～87%と、モルヒネ(内服)の24%や他のオピオイドに比べて高く、体内で吸収されるとその多くがそのまま全身で鎮痛効果を発揮することになります。



#### 解説

バイオアベイラビリティ

「生体内利用率」「生体内有効率」「生物学的利用能」などと訳される。薬物やその他の物質が生体内に投与された際に、全身循環に到達して生体に利用された比率のこと。

一般に経口剤や坐剤では、全身循環に入る前に肝臓を経由して代謝物に変わるなどのために、バイオアベイラビリティは高くはないことが多い。

### オキシコンチン<sup>®</sup>錠とオキノーム<sup>®</sup>散の役割

がん疼痛は、大きく持続痛と突出痛に分けることができます。持続痛は基盤にある持続する痛み、突出痛は突如増強する痛みや動作時の痛みです。オキシコンチン<sup>®</sup>は徐放性製剤で長い時間効果が持続するので持続痛を標的とし、オキノーム<sup>®</sup>はオキシコドンそのままですから効果発現が速いため突出痛を標的とします。

## 1 オキシコンチン<sup>®</sup>錠の特徴

オキシコンチン<sup>®</sup>には5mg・10mg・20mg・40mg錠があります(図1)。

この製剤には、徐放させるための工夫がされています。外殻は水に溶けない基剤で骨格をなし、表面と中には水溶性

の基剤が使われています。これをアクロコンチン<sup>®</sup>システム(図2)といい、内服した直ちに錠剤の表層にある水溶性の基剤が溶けて小さな孔が開き、表層近くにあるオキシコドンが一気に溶出します。そのため内服してから鎮痛効果発現まで1時間くらいと、他のオピオイド徐放性製剤と比べて速く効果が出ます。その後錠剤の中の水溶性の基剤が少しずつ溶け出していきながらオキシコドンをゆっくりと放出していきます。これが12時間の効果持続時間をもたらすわけです。

外殻がしっかりしているため、抜け殻(ゴーストピルと呼ぶ)が便中に出たり、人工肛門から出てくることがあります。中のオキシコドンは溶出しています。

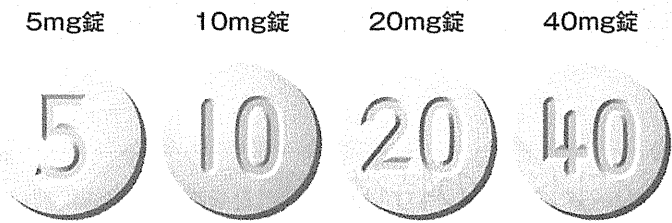


図1 オキシコンチン<sup>®</sup>錠

二相性の溶出を実現するアクロコンチン<sup>®</sup>システム

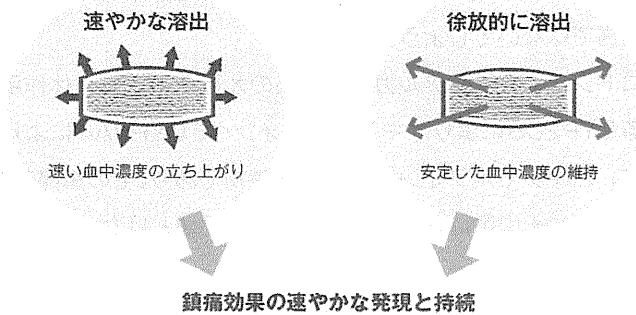


図2 アクロコンチン<sup>®</sup>システム

## 2 オキノーム<sup>®</sup>散の特徴

オキノーム<sup>®</sup>には、2.5mg・5mg・10mgの三種類の容量があります(図3)。

オキノーム<sup>®</sup>はオキシコドン原末に味付けをした粉剤で、内服すると30分ほどで鎮痛効果が現れ、6時間効果が持続します。オキシコンチン<sup>®</sup>錠を使用している患者のレスキューとして使用する場合は、1日投与量の1/8~1/4を1回投与量の目安とします。

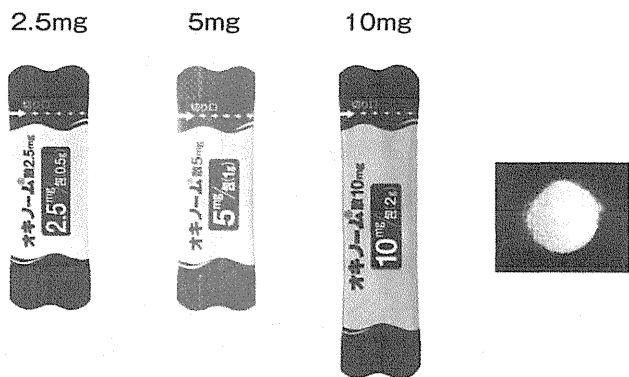


図3 オキノーム<sup>®</sup>散

## 処方時のポイント

### 1 副作用対策

モルヒネ使用時と同じように制吐薬と便秘薬を併用すること。

### 2 眠気の説明

痛みが取れるまでは必ず**眠気が出現することを患者や家族に説明**しておきましょう。説明がないと、眠気が出たから怖い薬だと患者やその周りが思ってしまいます。

「最初は眠気が来ますが、痛みが取れる量に到達して、安定したら2~3日で眠気は消えていきます。それまでは多少の眠気は容認してください」と説明してください。

### 3 オキシコンチン<sup>®</sup>の投与

必ず12時間ごと(ex:8時と20時)に内服させるようにしてください。ただし、内服時間の前に痛みが増強する場合は、8時間ごと(6時、14時、22時)の内服にしてください。

### 4 オキノーム<sup>®</sup>の投与

オキシコンチン<sup>®</sup>の内服時間と関係なく(同時でもよい)、痛みが強ければ飲むように指導してください。痛みを我慢してから使用するよりも痛みが出はじめたときに使用するほうが効果があると説明してください。我慢してから使用しても効くまでさらに30分程度痛みが続くことになります。

### 5 ゴーストピルの説明

便の中にオキシコンチン<sup>®</sup>の殻(通称ゴーストピル)が出てくるがありますが、中の薬は放出されていますから気にしないように説明してください。患者はゴーストピルを見ると「この薬は溶けないから効かないのでは?」とってしまいます。

## オキシコドンのもう一つの特徴

もう一つの特徴、それは神経障害性疼痛への効果にあります。ヨーロッパではオキシコドンを糖尿病性末梢神経障害や帯状疱疹後神経痛に使用し、効果があることが報告されています。がんの神経障害性疼痛に効果があると必ずしも明言はできませんが、侵害受容性疼痛だけでなくがんに伴う神経障害性疼痛に対しても少なからず効果が期待できる薬剤です。



## 実際の処方を考えてみましょう

40歳代、子宮頸がん再発の患者。腹部の痛みがあったため、セレコックス<sup>®</sup>を内服していたが痛みが軽減しないためオピオイドを開始したい。トラマドール内服をしたが吐き気があったため1週間前に中止している。

※制吐薬、便秘薬など副作用対策薬については他誌を参照されたい。

### 【指示1】

- オキノーム<sup>®</sup> 2.5mg/回 (頓用、疼痛時1包、2時間空けて追加可)

⇒1日8回使用した。

⇒オキノーム<sup>®</sup>を20mg/日使用しているの、  
定期投与にオキシコンチン<sup>®</sup>20mg/日でも大丈夫だろう。



//

10 10

### 【指示2】

- オキシコンチン<sup>®</sup>20mg/日 (分2、12時間ごと)
- オキノーム<sup>®</sup>5mg/回 (頓用、疼痛時1包、2時間空けて追加可)

⇒オキノーム<sup>®</sup>5mgを1日5回使用し、「痛みは十分にとれていない感じがします」

⇒まだ足りていない……。

今、オキシコドンでいうと45mg/日内服している (オキシコンチン<sup>®</sup>20mg + オキノーム<sup>®</sup>25mg)。  
オキシコンチン<sup>®</sup>40mg/日に増やしても大丈夫だろう。

10 10

+



### 【指示3】

- オキシコンチン<sup>®</sup>40mg (分2、12時間ごと)
- オキノーム<sup>®</sup>10mg/回 (頓用、疼痛時1包、2時間空けて追加可)

⇒オキノーム<sup>®</sup>10mgを2回ほど使用、「痛みはだいぶ軽いです、  
眠気が強いです」

⇒何とか痛みは軽減できたが、眠気に対して不安がある。

眠気はそのまま様子を見ることを説明し、現状を維持して経過観察としよう。

20 20

+



### 【指示4】

- オキシコンチン<sup>®</sup>40mg (分2、12時間ごと)
- オキノーム<sup>®</sup>10mg/回 (頓用、疼痛時1包、2時間空けて追加可)

……を継続

となります。



## 解説

オキシコドンはどこまで増やせるか？

オキシコドンはモルヒネと同様に、痛みに応じて増量することが可能である。

オキシコンチン<sup>®</sup>が80mgを超えたら大量と判断してフェンタニル貼付剤に変更されることがよくあるが、それは大きな間違い。オキシコドンで痛みがコントロールできるまでは増量を試みてほしい。モルヒネやフェンタニル貼付剤だと上限なく増やすのに、オキシコンチン<sup>®</sup>だと80mgで変更するのは、早計といえる。

当院では明確な規定は設けていないが、モルヒネ・オキシコドン・フェンタニル貼付剤それぞれ、モルヒネ換算で400mg/日くらいで、神経ブロックや投与経路の変更を検討している。

## おわりに

現在日本では、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルという三つの強オピオイドが使用可能です。どの薬剤を使用するかは医療者の決定に委ねられます。それぞれの薬剤の特性を知ったうえで選択し、痛みが安定するまでは注意深く観察しながらなるべく短い時間でタイトレーションすることを心掛けてください。

## 文献

- 1) Kaiko, RF. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin. Pharmacol. Ther. 59. 1996. 52-61.



## がん疼痛治療の最新情報



服部 政治

## 9. 突出痛の治療・対策

Hattori Seiji  
服部 政治  
Nanamatsu Kyoko  
七松 恭子

Sano Hiromi  
佐野 博美  
Yokota Miyuki  
横田 美幸\*

Igarashi Tae  
五十嵐 妙

Takarada Junko  
寶田 潤子

\*がん研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

## はじめに

突出痛(breakthrough pain)は、持続する痛みを超えて出現する痛みの総称である。大きく3つに分ける(表1)と、①体動時の痛み(咳、荷重、体位変換など)、②鎮痛薬の効力が下がることによって起こる痛みの増強(徐放性製剤の効果継続時間の不足)、そして③特発性の痛みの増強が含まれる<sup>1)</sup>。

がん性疼痛に対するオピオイド使用の原則は、徐放性製剤+速放性製剤の投与の組み合わせであり、持続痛を取り除きながら、時折襲ってくる激しい突出痛に対処するというものである。

本稿では、内服薬を使用した場合、注射薬を使用した場合の突出痛について概要を述べる。

## 突出痛の予防の重要性

世界保健機関(WHO)は、1996年に腫瘍に伴う痛みに対する投薬による治療指針の概要を示し、その中に「突出痛を治療すること」と明記している(表2)<sup>2)</sup>。

がん性疼痛では、持続する痛みを取り除いたとしても、いつ襲ってくるかわからない突出痛を放置すると、患者のactivity of daily living(ADL)の障害をもたらしてしまう。突出痛に対する恐怖は、健全な日常生活を妨げるだけでなく病変の進行を患者に疑わせ、精神的にも負の影響を及ぼしてしまう。結果として身体の健康を維持することができなくなり、がんそのものの治療さえもできなくなる可能性がある。

このように、がんに伴う痛みをすべて除去すること

表1 突出痛

①体動時の痛み	咳、立ち上がり、体位変換、嘔下時痛など
②鎮痛効果の低下	徐放性製剤の効果継続時間の不足など
③原因不明の痛みの増強	波のように痛みが反復、病状の変化によるものなど

表2 がん疼痛に対する薬学的アプローチ

Pharmacologic strategies for the control of tumor pain

Select the appropriate analgesic drug  
Prescribe the appropriate dose of that drug  
Administer the drug by the appropriate route  
Schedule the appropriate dosing interval  
Prevent persistent pain and treat breakthrough pain  
Titrate the dose of drug aggressively  
Prevent, anticipate, and manage drug side effects

(文献2より引用)

を目標にして疼痛管理を行う上で、突出痛対策は大きな意味をもっている。

## 突出痛に使用される薬剤と投与方法

突出痛は、急激に強くなる痛みの総称であることから、それに対する鎮痛薬は「すばやく効く」ことが必要条件である。すばやく効くかどうかは、その薬剤特性と投与経路が関係してくる。

表3に、本邦で使用できるオピオイド製剤を示す。表中の速放性製剤が、内服・口腔粘膜用剤として主に

表3 本邦で発売されているオピオイド

	トラマドール <sup>※</sup>	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放薬 (経口・貼付薬)	トラマール <sup>®</sup> Cp (6時間ごと)	MSコンチン <sup>®</sup> Tab ピーガード <sup>®</sup> Tab パシーフ <sup>®</sup> Cp カディアン <sup>®</sup> モルベス <sup>®</sup> 細粒 MSツワイスロン <sup>®</sup>	オキシコンチン <sup>®</sup> Tab	フェントス <sup>®</sup> テープ (1日貼付) ワンデュロ <sup>®</sup> パッチ (1日貼付) デュロテップ <sup>®</sup> MT パッチ(3日貼付)
速放性製剤	トラマール <sup>®</sup> Cp (頓用)	オプソ <sup>®</sup> 内服液 モルヒネ塩酸塩 Tab モルヒネ塩酸塩末	オキノーム <sup>®</sup> 散	アクレフ口腔粘膜 吸収薬
坐薬		アンベック <sup>®</sup> 坐薬		
注射薬	トラマール <sup>®</sup> 注	モルヒネ注 アンベック <sup>®</sup> 注	オキシコドン注 (未発売)	フェンタニル注

<sup>※</sup>:トラマドールは麻薬指定されていないが、WHO 3段階除痛ラダー Step 2の弱オピオイドに位置づけられているので表中に追加した。

Tab:錠剤, Cp:カプセル。

突出痛に使用される。前述(表1)の②や③の痛みによく使用されるが、瞬間的な痛みには効果が乏しい。

経口ができない場合は、モルヒネの坐剤で代用することもあるが、1日に5回以下くらいで使用する場合に限られる。同じく経口ができない場合は、経皮吸収型フェンタニル貼付薬にフェンタニル口腔粘膜溶解で対処するか、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン(未発売)の注射薬を用いて、皮下注射または静脈内投与で対処する。

前述①の瞬間的に起こる痛みには、経口製剤では間に合わないことが多い。この場合、“先取り鎮痛”として、動作(トイレ、洗面、散歩など)が予定されている場合には、15~30分前にレスキューを内服するというのも1つの対処法である。しかしながら、唾を飲み込む、咳をする、寝返りを打つなどの動作は、予測できるものではないので先取り鎮痛はできない。そのため、少しでも早く鎮痛効果が現れることを期待して注射薬を使用することとなる。しかしながら、注射薬を使用しても2~3分は効果発現までに時間がかかることを考えると、万全とはいえないが、オピオイド注射薬が現存の鎮痛薬の中では最も早い効果発現が期待できること、追加投与がしやすいことなどの理由で使用されている。

注射薬を使用する場合は、patient controlled analgesia(PCA)の機械型ポンプを使用することが望ましい。この機器は持続投与量、レスキュー投与量(突出痛対

策)、ロックアウト時間(過量防止機能)の設定が可能であり、患者の痛みのパターンに合わせて用量を設定することができる<sup>3)</sup>。一般的に使用されているディスプレイ型のPCAポンプは、用量の設定が自由ではないので、がん性疼痛への使用はあまり推奨できない。

## ●●● 突出痛に使用される薬剤

### 1. トラマドール

トラマドールは、WHO 3段階除痛ラダー Step 2の弱オピオイドに分類される。本邦では2010年に内服薬が発売されたばかりで、その使用頻度は不明だが、世界的には古くからがん性疼痛、術後鎮痛、非がん性慢性疼痛に使用されている薬剤である。トラマドール自体はセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を有し、その代謝産物は $\mu$ (ミュー)受容体に作用することで鎮痛効果を発揮する。その特徴的作用から、神経障害性疼痛への有効性<sup>4,5)</sup>や、オピオイドと併用することによるオピオイド必要量の減量が可能との報告<sup>6)</sup>もある。 $T_{1/2}$ は6時間前後、 $T_{max}$ は1~2時間である。

現在、本邦では徐放性製剤はないため、持続痛で使用する場合は6時間毎投与で行い、突出痛に対するレスキューとしての使用も可能である。レスキューとしての1回使用量は、1日投与量の1/8~1/4量を目安とする。日本での使用上限は400 mg/日とされている。

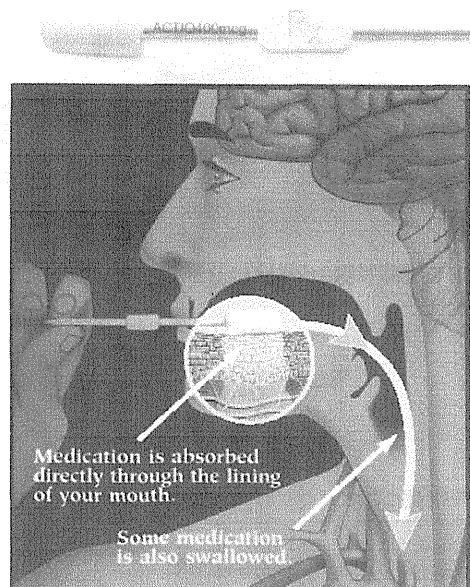


図1 フェンタニル口腔粘膜吸収剤の形状  
(海外商品名：写真はActiq 400 μg)

臨床ポイント：トラマール<sup>®</sup>カプセルのレスキューは25 mg/回で開始して漸増すると良い(持続痛ではトラマール<sup>®</sup>カプセル100 mg/日、分4、6時間ごとで開始)。

## 2. モルヒネ塩酸塩

最も臨床使用された歴史の長いオピオイドであるため、多くの製剤が発売されている(表3)。薬剤特性については、前項オピオイドを参照されたい。

速放性製剤としてはオプソ<sup>®</sup>内服液の使用頻度が高い。必要量が多くなった場合は、モルヒネ塩酸塩またはモルヒネ水として処方する。

突出痛に対するレスキュー量は、モルヒネ1日使用量の1/6を目安とする。フェンタニル貼付薬を使用している患者で、レスキューにモルヒネを使用している場合は、フェンタニル投与量のモルヒネ換算1日量からレスキュー量を決定する。持続的な痛みが軽度で、突出痛が強い場合にはこの限りではなく、1/4~1/2量を使用することもある。また、例えば徐放性製剤が400 mg/日を超える例では、1回のレスキュー量が60 mgを超え、オプソ<sup>®</sup>内服液(5 mg, 10 mg製剤)では疼痛時に6包以上飲むこととなるため、モルヒネ水などに変更した方が良いであろう。

臨床ポイント：モルヒネ原末はとても苦いので、突出痛に対してなるべく使用しやすくするためにも、レスキューはなるべくオプソ<sup>®</sup>内服液で開始することが推奨される(オプソ<sup>®</sup>の味が苦手な患者を除く)。

## 3. オキシコドン

2004年にオキシコドン<sup>®</sup>錠が日本で発売され、いまでは内服オピオイドの主流といいであろう。多くのがん疼痛患者がオキシコドン<sup>®</sup>を使用し、レスキューにオキノーム<sup>®</sup>散(2.5 mg, 5 mg, 10 mg製剤)を使用している。オキノーム<sup>®</sup>の効果持続時間は6時間前後であるため、短時間で追加のレスキューを必要とした場合は、持続痛の増強を疑ってオキシコドン<sup>®</sup>とオキノーム<sup>®</sup>両方の投与量を増量する。

オキノーム<sup>®</sup>の1回使用量は、オキシコドン<sup>®</sup>使用量の1/8~1/4量を目安とする。

臨床ポイント：錠剤が飲めない患者(胃管胃瘻など)では、オキノーム<sup>®</sup>を6時間ごとに投与することでオキシコドン<sup>®</sup>と同等の効果を期待できる。

## 4. フェンタニル

手術麻酔の鎮痛薬として1980年代から使用されているが、がん性疼痛に対して使用されるようになったのは、経皮吸収型製剤として2002年のデュロテップ<sup>®</sup>パッチが発売されてからである。その後、デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ、1日貼付型としてフェントス<sup>®</sup>テープ、ワンデュロ<sup>®</sup>パッチが発売されている。フェンタニル使用時のレスキュー製剤は注射薬しかなかったため、オキシコドン、モルヒネの速放性製剤が使用されてきた。2011年現在、アクレフ<sup>®</sup>という口腔内粘膜吸収薬が発売され、経皮吸収型フェンタニル貼付薬を使用している患者にも、フェンタニルでレスキューが行えるようになる(まもなく発売予定)。海外では、1990年代からActiqという名で発売されており<sup>7)</sup>、疼痛時に口腔粘膜に擦りつけて溶解させ、粘膜吸収させることで素早い効果発現をもたらす製剤である(図1)。

ただし、フェンタニル速放性製剤アクレフ<sup>®</sup>はこれまでのレスキュー量の決め方と異なり、その1回投与量は貼付薬で使用している量とは関係ない。貼付薬で使用している量にかかわらず、200 μgから開始してタイトレーションしていかなくてはならない。製剤には200 μg, 400 μg, 600 μg, 800 μgがある。

臨床ポイント：アクレフ<sup>®</sup>はこれまでのレスキュー使用量の決め方とは異なるため、必ず添付文書に従うようにする。例えば、フェンタニル貼付薬100 μg/hr(フェントス<sup>®</sup>テープ8 mg, デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ16.8 mg)の患者のモルヒネレスキュー量は40 mg/回であるが、アクレフ<sup>®</sup>を使用する場合は、200 μgを使用して、鎮痛効果不十分であれば200 μgを追加、次回から400 μgとするなど、タイトレーションをしていく。

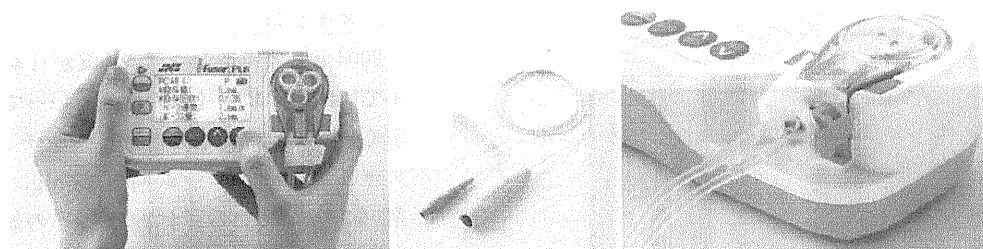


図2 Patient controlled analgesia (PCA) ポンプ : JMS社製 i-fusor PLUS

<主な設定項目>

持続投与量 : xx mL/hr.

レスキュー投与量 : xx mL/回.

ロックアウト時間 : xx 分.

表4 静脈内オピオイドPCA : 初期設定量

	薬液濃度	持続投与量 (mL/hr)	レスキュー量 (mL/回)	ロックアウト 時間(分)
モルヒネ	1 mg/mL	1	1	10
フェンタニル	10 µg/mL	1	1	10

年齢, 全身状態によって適宜調整する.

末梢点滴からの場合は, 濃度を薄めて投与量を多くする(モルヒネ 0.5 mg/mL で 2 mL/hr など).

表5 皮下投与オピオイドPCA : 初期設定量

	薬液濃度	持続投与量 (mL/hr)	レスキュー量 (mL/回)	ロックアウト 時間(分)
モルヒネ	10 mg/mL	0.1	0.1	15
フェンタニル	50 µg/mL	0.2	0.2	15

年齢, 全身状態によって適宜調整する.

フェンタニルは濃度が薄いため, 皮下投与で 50 µg/hr を超えると皮下投与は困難となる.

## 5. オピオイド注射薬の使用 (patient controlled analgesia : PCA)

前述の突出痛の分類(表1)で, ②と③は比較的緩徐に増強するものであり, 上記の内服薬で対処できることが多い。しかしながら, ①のように瞬発的な痛み, または反復する突出痛に対しては注射薬を使用し, なるべく早く薬剤の鎮痛効果が現れるようにしなくてはならない。それには患者自身でレスキュー投与が可能な方法を選択する必要がある。

PCAポンプにはいくつかあるが, 図2にがん研究会有明病院で使用しているPCAポンプを参考までに示す。

PCAポンプを使用すると, 持続投与量(mL/hr)を設

定した上でレスキュー量も調節できる。ほとんどのPCAポンプにレスキュー用のボタンが付属し, 患者が痛みを感じると同時にボタンを押すことでボーナス投与が可能となる。患者にその操作を任せる利点は, 痛みを感じ取った際, または痛みが出現する予兆があった場合にすぐに対応できる点にある。一方で, レスキューボタンを押すすぎることによる過量投与の危険性もあるが, それはロックアウト時間を設定することで予防できる。表4, 表5に静脈内・皮下投与する場合のモルヒネとフェンタニルの初期設定量を示す。レスキュー量の基本は, いずれも持続投与量の1時間量/回である。内服からの変更の場合, モルヒネ換算で1日内服量の1/3~1/2量を, フェンタニル貼付剤から



# がん性疼痛におけるオピオイド

公益財団法人がん研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

服部政治・五十嵐 妙・竇田潤子・佐野博美・大島 勉・横田美幸

## Opioids in cancer pain management

Opioid is golden standard medication for treating cancer pain. Manufacturers had provided many kinds of drug preparation in order to ease cancer pain treatment. Oral, suppository, transdermal and injections. This paper will outline current status of opioid preparation in Japan.

がん性疼痛管理でオピオイド製剤はその主軸になる。多くの製薬会社がオピオイドの製剤開発を進めてきた。経口、座薬、経皮吸収、注射薬などが豊富になったことでがん疼痛患者の治療も随分と楽になった。本項では、現在日本で使用されているオピオイド製剤の特徴について概説する。

Seiji Hattori・Tae Igarashi・Junko Takarada・Hiromi Sano・Tutomu Oshima・Miyuki Yokota\*

Key words : opioid analgesic, cancer pain, morphine, oxycodone, fentanyl

1986年に世界保健機関(WHO)のがん疼痛管理指針<sup>1)</sup>が示されてから四半世紀が経った。いまではがん疼痛管理に数多くのオピオイドとその製剤が世界中で使用されている。

WHOの啓蒙によってがん疼痛患者の85~95%の患者が痛みを軽減することが可能と報告されている<sup>2)</sup>。そこにオピオイド製剤のDDSの発達、製剤の工夫が担った役割は大きい。オピオイド以外の鎮痛薬も開発されているが、やはりがん疼痛管理のゴールデンスタンダードは医療用麻薬、オピオイドである。本邦でもモルヒネのほか、オキシコドン、フェンタニルが相次いで発売され、臨床で広く使用されている。また、トラマドール(麻薬指定されていない)や現在臨床治験中のメサドン、タベンタドールも今後のがん性疼痛管理の一躍を担っていくにちがいない。

鎮痛薬のdrug delivery system(DDS)としては、その投与経路、製剤化(徐放製剤など)、そして痛みの動態に合わせた投与方法などが工夫されてきている。本稿では、がん性疼痛におけるオピオイドをDDSの視点から考えてみる。オピオイドの投与経路については他稿に譲り、ここでは現在日本で使用されている経口剤、坐剤、経皮吸収剤、注射剤など

表1 日本で使用されている強オピオイド製剤

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放剤	24時間製剤 ビーガード(錠) パシーフ (カプセル) カティアン (スティック 粒・カプセル)	—	24時間製剤 フェントス テープ ワンデュロ パッチ
	12時間製剤 MSコンチン(錠) モルベス(細粒) MSツワイスロン (カプセル)	オキシコンチン (錠)	72時間製剤 デュロテップ MTパッチ
速放剤	モルヒネ塩酸塩 (末・錠) オプソ(内服液)	オキノーム(散)	アクレフ口腔 粘膜吸収剤
坐剤	アンベック(坐剤)	—	—
注射剤	モルヒネ塩酸塩注 アンベック(注)	(発売予定)	フェンタニル 注

の剤形の特徴と臨床上の利点、そしてオピオイド注射薬の投与方法の二つについて概説する。

## オピオイド製剤：製剤の工夫

現在、日本で使用されている強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルである。それぞれの製剤について表1に示す。

一部製剤のDDSとしての特性と臨床との関連

\* Department of Anesthesiology and Pain Service, The Cancer Institute Hospital of JFCR



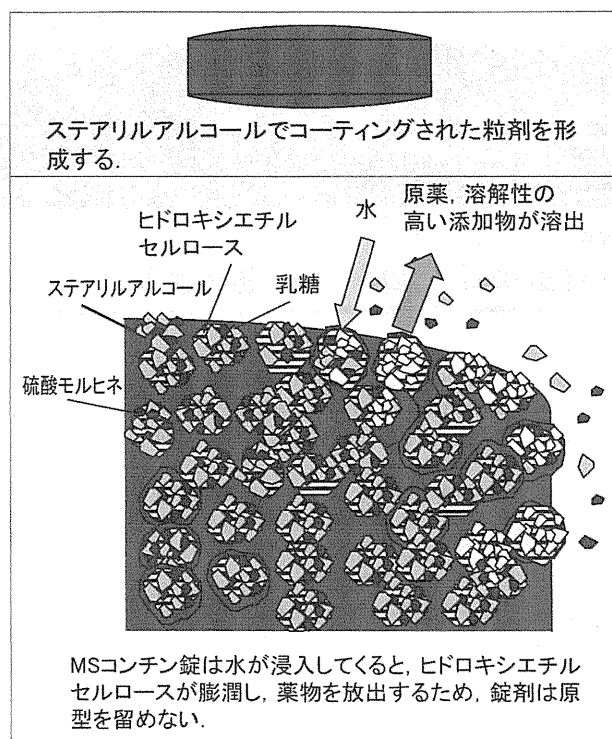


図1 MSコンチン錠

を、以下に簡単に紹介する。

### 1. MSコンチン<sup>3)</sup>(図1)

1989年に発売された日本初のモルヒネ徐放剤である。高級アルコールでコーティングした硫酸モルヒネ顆粒をワックス・セルロースマトリックス加工したことで12時間の徐放性をもたせた。それまでモルヒネ塩酸塩しかなかった日本のがん疼痛管理方法を大きく飛躍させた徐放剤の先駆者的な位置づけにあり、いまだに数多くの医師が好んで使用している。

### 2. カディアン(スティック粒・カプセル)(図2)

1999年に24時間徐放性を持つ硫酸モルヒネ製剤として発売された。スティック包装またはカプセル封入された直径1.0mm~1.7mmの粒であり、MSコンチンなどの錠剤を内服できない患者や胃婁からの注入を必要とする患者でもモルヒネ徐放剤を投与することが可能となった。

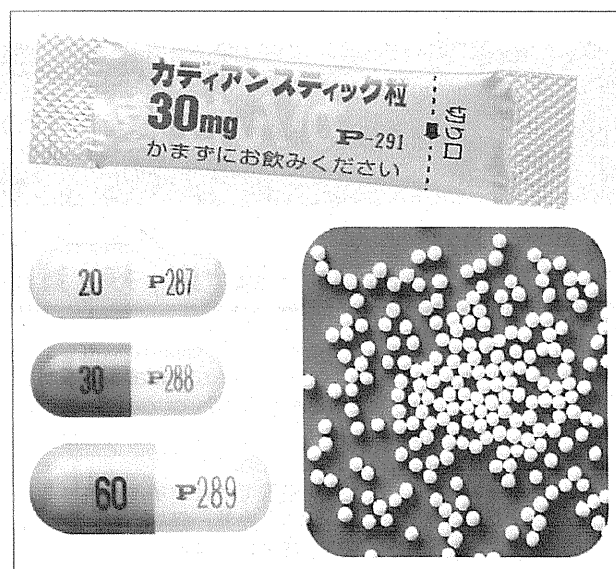


図2 カディアン(スティック粒, カプセル)

### 3. モルペス細粒(図3)

2001年に純国産として登場した12時間徐放性の細粒製剤である。その径は0.4mmでありながら一粒一粒がMSコンチンと同じ溶解方法で徐放性をもたらす。細径の経鼻胃管でも詰まることなく投与可能となった画期的な徐放剤である。また、ジェネリック薬として位置づけられており、他のモルヒネ徐放剤より安価である。

徐放剤のマイクロ化としては画期的な薬剤であるといえる。

### 4. ピーガード錠

2005年に米国ワトソン社のDiffusion Controlled Vesicle(DCV)徐放化技術を取り入れて製剤化された国産の24時間徐放性を持つ硫酸モルヒネ製剤である。モルヒネ錠剤の中ではもっとも小さく内服しやすい。

本剤は高脂肪食の影響を受けるとされ、食前1時間、食後2時間は内服しないようにする必要がある。このことは他剤よりも使いにくい印象を与えるが1日1回投与であるため夕食2時間後または就寝前投与とすればよく臨床上的問題となることはない。

### 5. パシーフカプセル(図4)

2006年、モルヒネ塩酸塩の速放性粒と徐放性粒を

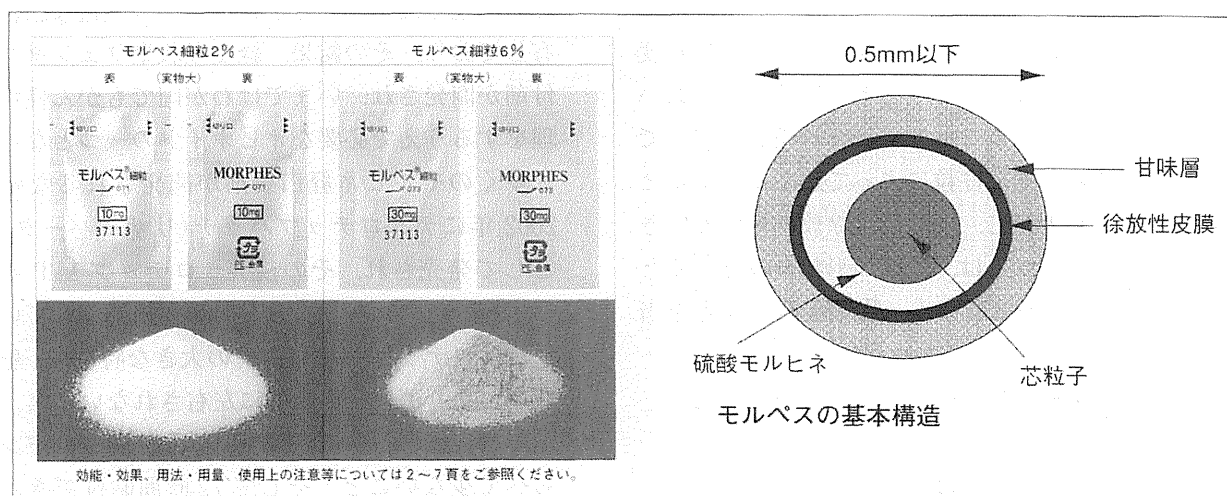


図3 モルペス細粒

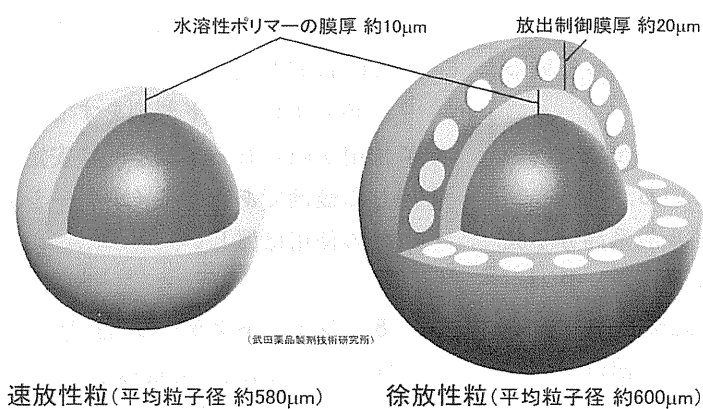


図4  
パシーフカプセル  
速放性粒および徐放性粒の  
立体イメージと大きさ

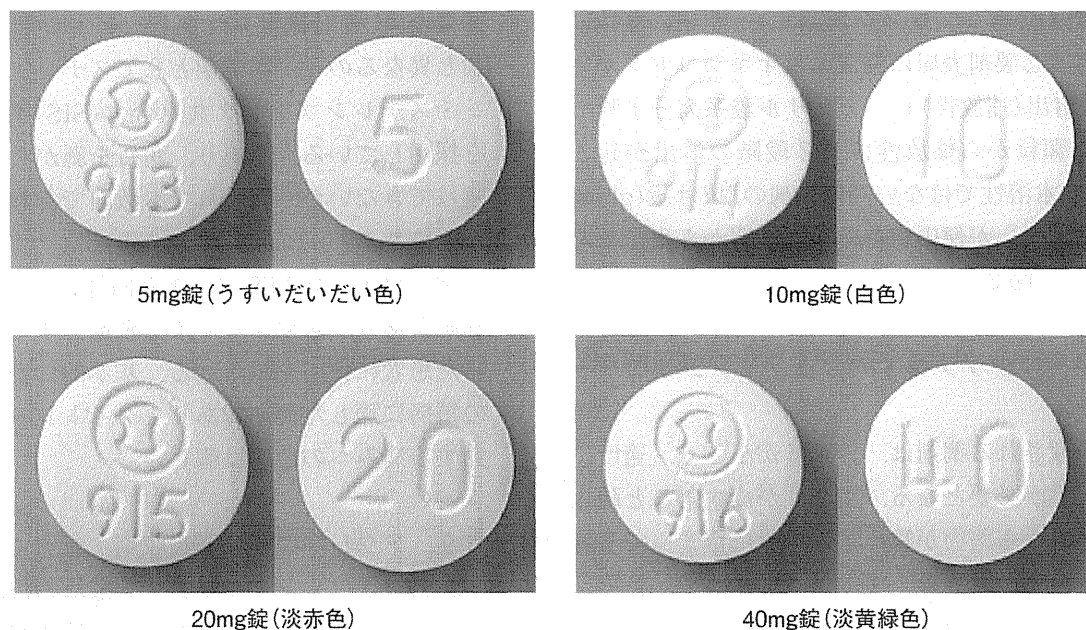


図5 オキシコンチン錠

カプセル充填した24時間製剤である。臨床の現場で、徐放製剤を投与した場合に血中濃度が有効濃度に達するまでに時間がかかり患者が定時投与のあいだで痛がることのあることの解決を目指した製剤である。内服すると速放性粒によって速やかにモルヒネの血中濃度が上昇し、その後、徐放性粒で安定させるというコンセプトは、製剤の形状や投与経路といったDDSの工夫ではなく、臨床症状に焦点を当てたDDSといっているであろう。

速放性粒と徐放性粒の配合率は、2:8である。

## 6. オキシコンチン<sup>4)</sup>(図5)

2004年にオキシコドン徐放剤として発売された。それまでモルヒネ製剤とデュロテップパッチしかなかった臨床の現場に、新たな選択肢として登場した。いまでは内服オピオイドの第一選択薬となっているといえよう。

その徐放性の仕組みは速放性と徐放性を併せ持つアクロコンチンシステムを使用している。乳糖と配合したオキシコドン塩酸塩をアクリル酸系高分子膜(アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS)が包み、外殻はMSコンチンと同じ高級アルコール(ステアリルアルコール)を使用し、水に溶けやすいオキシコドンを、水に不溶な二重の被膜で覆って滲出をコントロールしている。

内服されたオキシコンチン錠は、pH非依存性に胃内で溶解し製剤表層に位置するオキシコドンが第1段階で溶出(速放性)し、アクリル酸系高分子膜で包まれた顆粒から徐放性に第2段階の溶出が起る。外殻が水溶性ではないため錠剤の“抜け殻(ghost pillともいう)”が便中または人工肛門から出てくることある(図6)。

## 7. デュロテップMTパッチ, ワンデュロパッチ

経皮吸収される薬剤は、分子量が小さく、適度に高い脂溶性が必要となる。脂溶性が高すぎると疎水性の角質層から薬物が離れず、局所に留まって全身性に作用しなくなる。フェンタニルの分子量は336.47と有機化合物のなかでは小さく、分配係数 $P=717$ ( $\log P=2.86$ )である。これは経皮吸収される

ために適した小さい分子量で、かつ至適な脂溶性を有しており、その結果、経皮吸収型フェンタニル貼付剤が開発され、いまではわが国でもがん性疼痛管理をするうえで必要なオピオイドの一つとなった。

多くのモルヒネ経口製剤が開発されるなかで、2002年にデュロテップパッチ(リザーバータイプ)として発売され、その後デュロテップMTパッチ(マトリックスタイプ)として現在使用されている。

デュロテップMTパッチの大きな特性は、経皮吸収型であり消化管吸収能に左右されないこと、低用量では便秘の副作用がモルヒネ、オキシコドンにくらべて少ないこと、そして72時間貼付できるということである。また、2010年に適応拡大され、非がん性の慢性疼痛にも使用できるようになった。

ワンデュロパッチは、2010年に発売された同製剤の24時間型貼付剤である。その適応には制限があり、必ずオピオイド製剤をすでに使用していた患者に使用に限られる。基本的に安定した痛みの鎮痛に適した製剤であり、タイトレーションや変動する痛みへの使用は難しい。

## 8. フェントステープ(図7)

2010年に国産の経皮吸収型フェンタニルクエン酸塩貼付剤として発売された。その製剤の特性はデュロテップMTパッチと変わらないが、72時間ではなく24時間製剤である。デュロテップ系の製剤と異なるのは、粘着剤としてスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体(SIS)系基剤(図8)を採用している点であり、角質を剥がしにくく、推奨はできないが、剥がれても数回であれば再接着が可能である。

デュロテップMTパッチと同様に、その適応には制限があり、必ずオピオイド製剤をすでに使用していた患者に使用に限られる。基本的に安定した痛みの鎮痛に適した製剤であり、タイトレーションや変動する痛みへの使用は難しい。

## 9. アクレフ口腔粘膜吸収剤

2011年、フェンタニルクエン酸塩の口腔粘膜吸収剤が承認された。フェンタニルの速放製剤である。これまで経皮吸収型フェンタニル貼付剤を使用して



図6  
オキシコドン錠  
水に不溶な2層の被覆による二相性の  
アクロコドンシステム

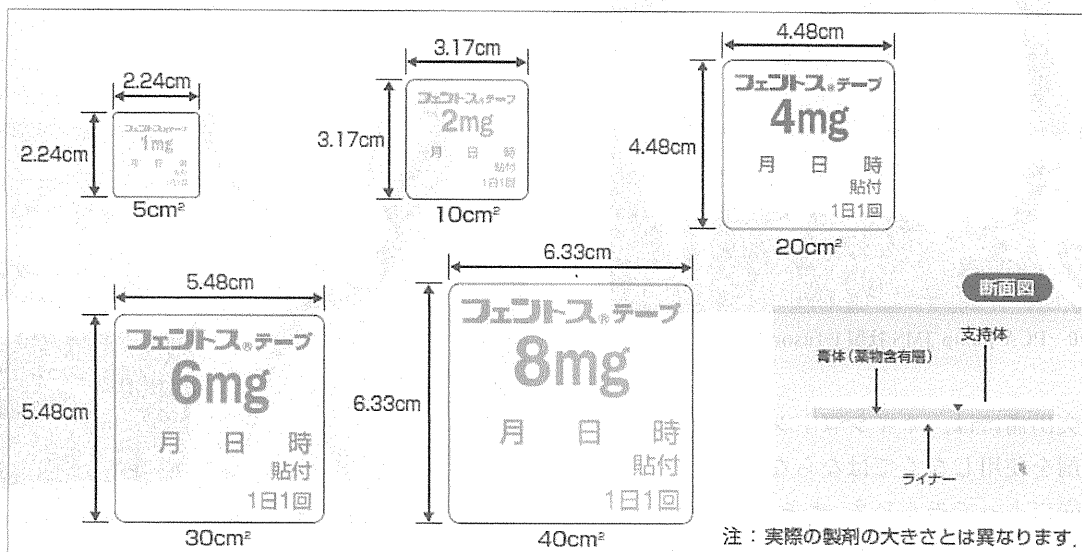


図7 フェントステープの規格  
外観・性状: 白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。

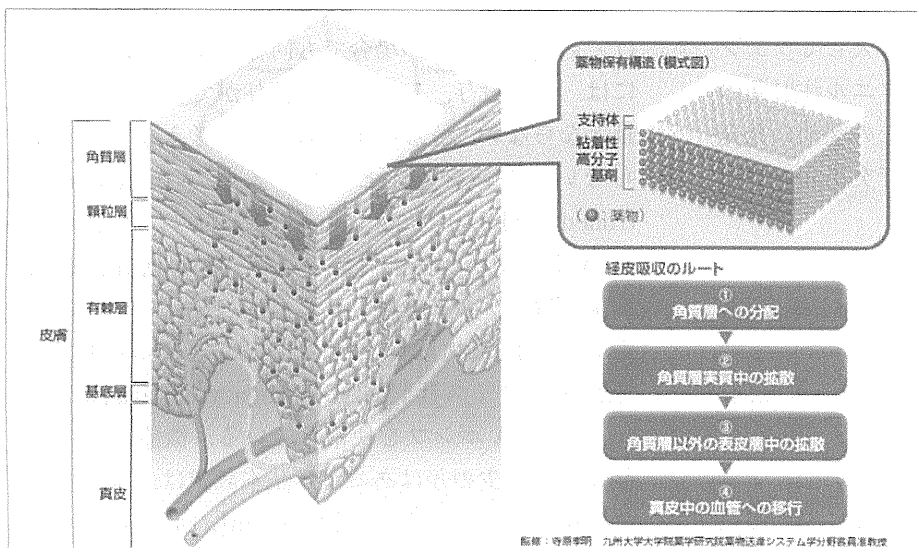


図8  
フェントステープの構造  
主成分: スチレン・イソブレン・スチレン  
ブロック共重合体(SIS)、ポリイソブチレン  
(PIB)、粘着付与樹脂