

図9 テルモ社製テルフュージョンシリンジポンプ TE-361

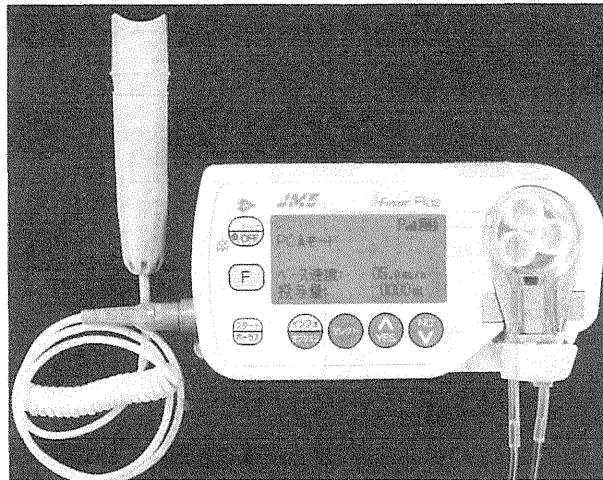


図10 PCA pump JMS社製 i-fusor PLUS

いる患者の突出痛には、オキシコドンまたはモルヒネの速放製剤を使用しなくてはならなかったが、アクレフの発売によってモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルのおのおので徐放製剤と速放製剤が揃うことになった。

フェンタニルは、脂溶性の高さや肝臓の初回通過効果でそのほとんどが代謝されてしまうことから、内服薬はつくられていない。突出痛に大してフェンタニルで迅速に対処するにはフェンタニル注射薬の静脈内か皮下投与しかなかったが、この製剤の発売により、簡単に口腔粘膜からの投与で突出痛への対処が可能となった。

オピオイド注射剤の投与方法

オピオイド注射薬の投与経路には、皮下、静脈内、硬膜外腔、脊髄くも膜下腔、脳室内がある。詳細は、鎮痛薬の投与経路の稿を参照いただきたい。ここでは、投与経路ではなく、投与方法の工夫について紹

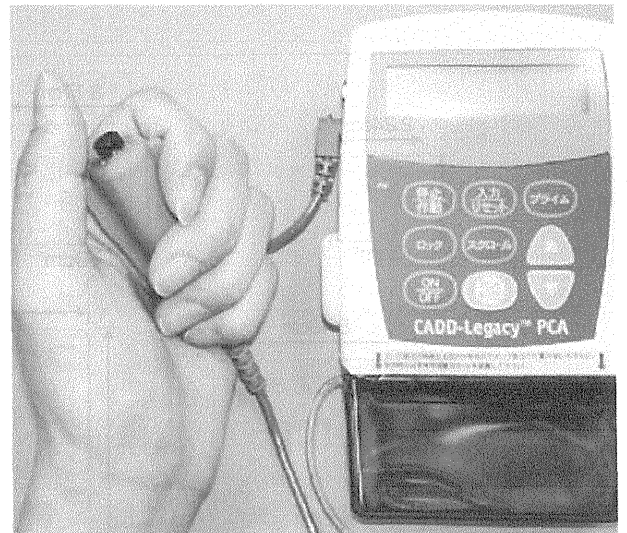
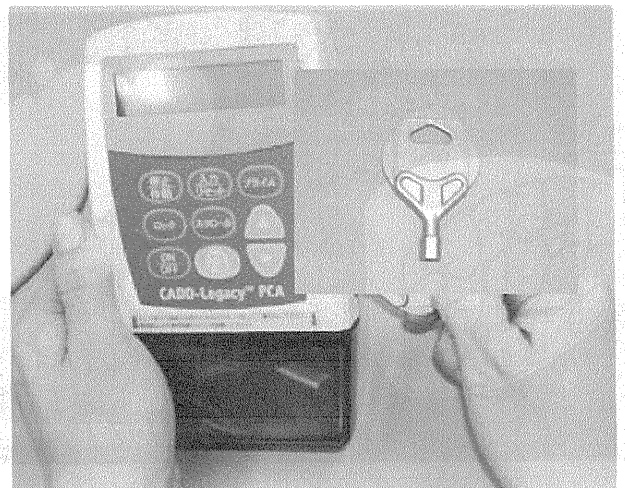


図11 Smiths社製 CADD Legacy 6300 PCA pump

介する。

がんの痛みには持続痛と突出痛があり、内服・貼布剤では前述のように徐放製剤と速放製剤を使い分けている。注射薬の場合でも同様の使い分けをするには、持続投与、レスキュー投与ができ、そして過量とならないような防止システムを考えなくてはならない。それを可能としているのが patient controlled analgesia (PCA) pump である^{5,6)}。数多くのPCAポンプが発売されているが、がん研究会有明病院では、テルモ社製 テルフュージョンシリンジポンプ TE-361(図9)とJMS社製の i-fusor PLUS(図10)、スミス社製 CADD Legacy 6300(図11)といったPCAポンプを使用している。機能や最小投与速度に多少の差はあるが、基本設定は、持続投与量(mL/hr)、レスキュー投与量(mL/回)、ロックア

表2 Patient controlled analgesia (PCA)の基本的な三原則⁷⁾

Continuous dose (持続注入)mL/hr	持続痛に使用
Demand/rescue dose (レスキュー量)mL/回	突出痛や持続痛の増強に対して Bolus 投与する.
Lock out time/Interval (投与間隔)	過量投与を防止するため, 1回レスキュー投与後に一定の時間内は追加投与ができないようにする設定

ウトタイム(分)と同じである(表2)⁷⁾.

従来, 注射薬を使用していた患者に突出痛が出現した場合や, 持続痛が増強する場合, ナースコールで看護師をよんでボラス投与の追加をしていた. 在宅ではほとんどコントロールは不可能であった. 上記の設定をされたPCAポンプの出現によって, がん疼痛患者に安全かつ迅速にオピオイド鎮痛薬を投与することを可能にした. 今後, さらにPCAポンプが普及すれば, 多くのがん疼痛患者が居宅に居ながら自身で疼痛コントロールが可能となるのである.

おわりに

DDSの発展にはナノテクノロジーが活用され,

抗がん剤, 分子標的薬剤などのDDSが飛躍的に進歩している. がん疼痛に関わるDDSはどちらかというと nanoではなく macroの世界であり, 既存の薬剤をどこに投与するか(脊髄くも膜下腔, 脳室など)に焦点が当てられている. この投与経路のDDSに製剤のナノテクノロジーDDSを組み合わせることによって, より侵襲の少ない, 効率の良い鎮痛法や鎮痛薬が開発されることを大いに期待している.

文献

- 1) 世界保健機関編(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: オピオイド鎮痛薬の規制ガイド. 第2版. 金原出版, 1996.
- 2) Levy MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 335: 1124-1132, 1996.
- 3) 後藤玲子, 服部政治・他: 癌性疼痛管理におけるオピオイド鎮痛薬の使い方. *薬局* Vol. 55, No. 1, 2, 4, 6, 7: 2004.
- 4) Kaiko RF et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release Oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 59: 52-61, 1996.
- 5) Nolan MF, Wilson MC: Patient-Controlled analgesia: a method for the controlled self-administration of opioid pain medication. *Phys Ther* 75(5): 374-379, 1995.
- 6) 服部政治, 奥田健太郎, 山本一嗣・他: 癌性疼痛管理におけるIV morphine PCAの使用法. *Pharma Medica* 21(10): 143-149, 2003.
- 7) 服部政治: 特集ペインコントロールの現況. 癌性疼痛の治療. *Medicament News* 1770, 2003, p1-3

下肢悪性軟部腫瘍切離断術後の幻肢痛に 対してトラマドール塩酸塩が有効であった 3症例

症例報告

Clinical Report

五十嵐 妙^{1,2)}

服部政治^{1,2)} 寶田潤子^{1,2)}

佐野博美^{1,2)} 横田美幸¹⁾

¹⁾がん研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

²⁾がん治療支援緩和ケアチーム

要 旨

幻肢痛の治療には難渋することが多いが、悪性軟部腫瘍のため下肢の切離断術を行い、術後に幻肢痛を伴った患者にトラマドール塩酸塩を使用し、早期に改善が得られた患者3症例を経験したので報告する。3症例すべてで抗痙攣薬が無効であったため、トラマドールの静脈内または経口投与を行ったところ、幻肢痛の改善が認められた。
(ペインクリニック 32:1527-1532, 2011)

キーワード：幻肢痛、トラマドール、悪性軟部腫瘍

はじめに

悪性軟部腫瘍の治療は外科的切除術が基本的治療であり、患肢の切離断術が行われる。切離断術後の患者の60~80%に幻肢痛を伴うといわれ¹⁾、難治性の慢性疼痛となることも少なくない。トラマドール塩酸塩（以下、トラマドール）は μ オピオイド受容体を介する作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用、セロトニン再取り込み阻害作用を持つ鎮痛薬で、侵害受容性疼痛だけでなく神経障害性疼痛にも有効であると報告されている²⁾。日本では1978年から、注射剤（クリスピン注[®]、トラマール注[®]）が、がん性疼痛、術後疼痛への適応として使用され、2010年からは、経口剤ががん性疼痛治療薬と

して使用可能となっている。しかしながら、幻肢痛の治療にトラマドールを使用した報告は少ない^{3,4)}。今回われわれは、院内“がん治療支援緩和ケアチーム”（緩和ケアチーム）に依頼された悪性軟部腫瘍の下肢切離断術後の患者の幻肢痛にトラマドールを使用し、有効であった3症例を経験したので報告する。

I. 症 例

トラマドールが有効であった3症例の経過を以下に示す。各々の臨床経過を図1~図3に示す。

1) 症 例 1

50歳代、女性、身長149cm、体重40kg。

既往歴：高血圧、甲状腺機能低下症、高脂血症。

現病歴：右大腿線維肉腫に対し、全身麻酔下に右股関節切離断術が施行された。術後鎮痛法はフェンタニルを患者自己調節鎮痛法（patient-controlled analgesia：PCA）で12.5 μ g/hr、疼

〈Clinical Report〉

3 cases of lower limb phantom pain successfully managed with tramadol

Tae Igarashi, et al

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

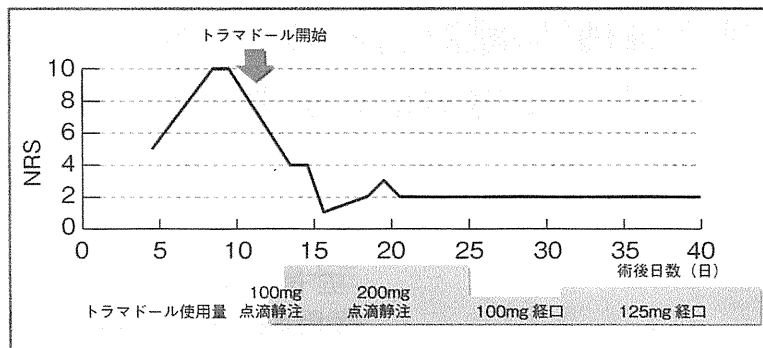


図1 症例1の経過

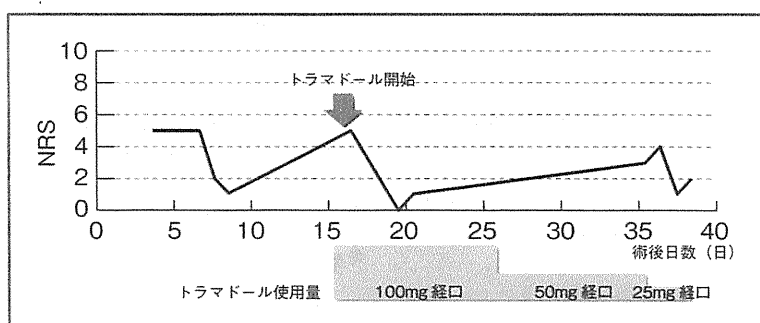


図2 症例2の経過

痛時 25 μ g/回、ロックアウト時間 10 分の設定で静脈内投与した。術後 1 日目よりロルノキシカム 24mg/日の内服を開始した。術後 3 日目より右膝の幻肢痛が出現したため、ガバペンチン 900mg/日の内服を開始し、フルビプロフェンアキセチル 50mg の点滴静注も併用したが鎮痛効果はなかった。術後 7 日目にガバペンチンをプレガバリン 150mg/日に変更したが、数値評価スケール (numerical rating scale: NRS) 5~10/10 で推移し、幻肢痛による夜間睡眠障害もあった。

現 症：右切断肢の幻肢痛 (膝~下腿内側)。NRS 8/10。術前より存在した右膝腫瘍部の痛みに類似した痛みを訴えていた。プレガバリン内服による強い眠気があり増量できなかった。

緩和ケアチーム介入後の経過 (図 1)：術後 12 日目に、整形外科から当院緩和ケアチームに依頼があった。トラマドール 100mg を点滴静注したところ、NRS 8/10 から 4/10 へと疼

痛の著しい軽減が認められた。その翌日からトラマドール 200mg/日 (100mg ずつ 2 回/日) の点滴静注で疼痛コントロールが良好となった。術後 15, 16 日目にドキシソルピシンを用いた化学療法が行われ、軽度の吐き気があったが、重篤な副作用は認められなかった。術後 23 日目には眠気のためにプレガバリンを中止し、鎮痛薬はトラマドール内服 100mg/日 (起床後・昼・夕食後、就寝前 25mg ずつ) の経口投与のみとした。夜間の痛みが残存したため、就寝前の内服を 50mg に増量してトラマドール 125mg/日で NRS 2/10 となり、術後 39 日目に退院した。この経過中、義肢は装着されることはなかった。術後 6 カ月以上経過した現在は、トラマドール 25mg の就寝前の内服のみとなり、NRS 2/10 のまま経過している。

2) 症例 2

40 歳代、女性、身長 168cm、体重 60kg。

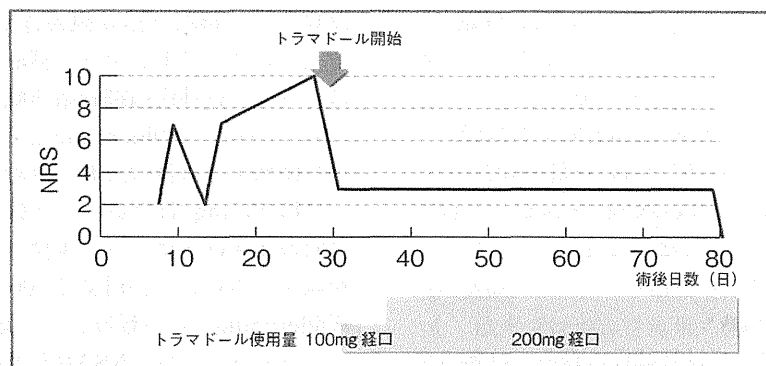


図3 症例3の経過

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 右足底滑膜肉腫に対し、全身麻酔下に右下腿切断術が施行された。術後鎮痛法はフェンタニルをPCAで12.5 μg/hr、疼痛時25 μg/回、ロックアウト時間10分の設定で静脈内投与し、フルビプロフェンアキセチル50mgの点滴静注も併用した。術後1日目よりロルノキシカム24mg/日の内服を開始した。術後3日目頃から右足先の幻肢痛が出現した。術後10日目より内服ガバペンチン900mg/日が開始となったが、満足のいく幻肢痛の軽減は得られなかった。

現 症: 右切断肢の幻肢痛 (右足先)。NRS 5/10。冷感 (+)。「足の置き場のない」と表現される不快感。夜間に増強する痛み。

緩和ケアチーム介入後の経過 (図2): 術後16日目に、整形外科から緩和ケアチームに依頼があった。トラマドール内服100mg/日 (起床後・昼・夕食後、就寝前25mgずつ) を経口投与で開始したところ、NRS 5/10から4/10となった。術後21日目にはガバペンチンを中止したが、幻肢痛の増強はなかった。術後27日目頃にはNRS 2/10まで改善したため、トラマドール50mg/日 (起床後、就寝前25mgずつ) に減量した。術後32日目から義肢の装着を開始した。術後37日目に就寝前の内服25mg/日のみとし、38日目に内服中止可能となった。術後5カ月たった現在も幻肢痛の増悪はなく経過している。

3) 症例 3

20歳代、男性、身長167cm、体重53kg。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 左下腿類上皮肉腫に対し、全身麻酔で左大腿切断術が施行された。術後鎮痛法はフェンタニルをPCAで12.5 μg/hr、疼痛時25 μg/回、ロックアウト時間10分の設定で静脈内投与した。術後、軽い左足底の幻肢痛があったが、セレコキシブ200mg/日の内服で経過観察していた。しかし、幻肢痛の改善がないため (NRS 7/10)、術後9日目にプレガバリン内服150mg/日が開始となり、術後12日で退院となった。術後15日目に転倒したことをきっかけに幻肢痛が悪化し、プレガバリンを300mg/日に増量したが効果がなく、NRS 10/10となることもあり、夜間の睡眠障害を伴った。術後27日目に化学療法と疼痛コントロールを目的に再入院となった。

現 症: 左切断肢の幻肢痛 (足底)。NRS 10/10。発作性のしびれ。夜間に増強する痛み。

緩和ケアチーム介入後の経過 (図3): 入院後、化学療法はドキシソルピシンを使用し、軽度の吐き気があったが、重篤な副作用は認められなかった。幻肢痛が続いていたため、術後30日目に整形外科から緩和ケアチームに依頼があった。トラマドール内服100mg/日 (起床後・昼・夕食後、就寝前25mgずつ) を経口投与で開始したところNRS 3/10となり、しびれの軽減も認めた。眠気も強かったため、術後

33日目にプレガバリンを150mg/日に減量し、術後35日目にはプレガバリンを中止した。並行して、トラマドール内服を200mg/日（起床後・昼・夕食後、就寝前50mgずつ）に増量し、幻肢痛はNRS 3/10まで改善し軽快退院となった。この経過中、義肢は装着されることはなかった。術後3カ月経過した現在もトラマドール200mg/日の内服を継続中であり、痛みの増強はみられていない。

症例1と症例2では持続性の痛み、症例3では発作性の痛みであった。症例1と症例2は、創部痛が軽減した術後3日目頃発症の比較的早期に出現した幻肢痛であり、症例3は、転倒をきっかけに幻肢痛が増悪した遅発性の幻肢痛であった。症例1の幻肢痛は、術前に認めていた右膝の腫瘍部の痛みと類似した痛みであった。上記3症例のすべてで、手術は全身麻酔のみで行われ、硬膜外鎮痛法は使用していない。また、術後使用されたNSAIDsは幻肢痛を軽減することはなかった。

II. 考 察

トラマドールは世界保健機関（World Health Organization：WHO）のがん性疼痛治療の三段階ラダーでは第二段階（中等度）の痛みの治療薬として位置づけされている。また、国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain：IASP）の神経障害性疼痛の薬物治療ガイドラインで、オピオイドとともに第二選択薬に位置づけられている⁵⁾。重篤な副作用や薬物依存が少ないことから、がん性疼痛、慢性疼痛、また神経障害性疼痛などに広く使用されている。トラマドールは弱い μ オピオイド受容体作動薬で、 κ 、 δ オピオイド受容体への親和性はほとんどない。(+)トラマドールと活性代謝物である(+)-O-desmethyl-tramadol (M1)は μ 受容体の作動薬で、特にM1は高い μ 受容体親和性を持ち強い鎮痛効果を持つが、モルヒネに比べるとその親和性ははるかに低い。トラマドールの鎮痛効果は μ オピオイド受容体を介する作用だけではなく、(+)-トラマドールの

セロトニン再取り込み阻害作用、(-)-トラマドールのノルアドレナリン再取り込み阻害作用によって下行性疼痛抑制系を賦活化すると考えられている⁶⁾。Wilder-Smithら³⁾は、幻肢痛の治療開始1カ月後の患者の平均トラマドール投与量は523mg/日であったと報告しているが、今回の症例はトラマドール投与後数日で疼痛の軽減が認められ、使用量は100~200mg/日と、Wilder-Smithらの報告よりも低用量であった。

トラマドールは、NSAIDsと異なりプロスタグランジンの生合成には関与しないため、消化管障害、腎機能障害、血小板機能抑制は起こさない。また、トラマドールの主な副作用は μ 受容体作用によって起こるもので、全体として20%弱にみられ、悪心・嘔吐、便秘、傾眠、倦怠感、食欲不振、浮動性めまい、頭痛など、オピオイドとほぼ同じであるが、便秘の発現率は他のオピオイドと比べ少ないといわれている⁷⁾。今回の3症例ではトラマドールによる明らかな副作用は認められなかった。

幻肢痛は、IASPで“身体の一部の切断後に切断した部位に痛みが出現する病態”と定義され、四肢切断術後に生じる神経障害性疼痛に属する特異的な疼痛である。発現頻度は60~80%と報告されている。また、痛みは持続性のもの、発作性のものがあり、切断直後から発症する場合もあれば、数カ月後に発症する場合もあると報告されている¹⁾。

幻肢痛は切断前から痛みがあった場所に生じやすく、その痛みには37%が類似していると報告されており、疼痛記憶は、切断前の侵害刺激が中枢神経に機能的・構造的変化を生じさせるためといわれ⁸⁾、症例1もこの範疇に入ると思われる。

幻肢痛の治療には、薬物療法、神経ブロック療法、外科的療法があるが、鏡療法の有効性を報告したものもある⁹⁾。神経ブロック療法のみで治癒に至ったという報告はほとんどなく、薬物療法との併用が必要といわれている¹⁰⁾。薬物療法としてNSAIDsは用いられることの最も多い薬物ではあるが、その有効性は明らかではない¹¹⁾。

三環系抗うつ薬の幻肢痛に対する効果の報告として、Wilder-Smithら³⁾は幻肢痛に対するトラマドールの効果はアミトリプチリンと同等であったと報告し、Robinsonら¹²⁾は、アミトリプチリンは幻肢痛には効果がなかったと報告している。三環系抗うつ薬は神経障害性疼痛の治療にはよく用いられるが、幻肢痛に対する効果はあまり研究されていない¹³⁾。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、SNRIは、幻肢痛に効果があったとの報告もあるが、効果発現までには数週間かかるとも報告されている¹⁴⁾。

抗痙攣薬であるガバペンチン、プレガバリンの幻肢痛に対する有効性については複数の報告があるが、その効果については報告によって様々である^{13,15,16)}。今回のすべての症例でガバペンチン、プレガバリンなどの抗痙攣薬が処方されていたが、不快な眠気を伴い増量することができず、またその鎮痛効果も不十分であった。

悪性軟部腫瘍の治療には、手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法があるが、外科的切除術が基本的治療である。硬膜外麻酔による先制鎮痛が幻肢痛の発症を予防するかどうかは、報告により様々で有効性は明らかになっていない¹⁰⁾。悪性軟部腫瘍の化学療法は、骨髄抑制、心筋障害、神経障害、消化器症状、腎毒性、聴力障害などの副作用がある上に、全身状態が不良のことも多く、なるべく臓器障害や副作用の少ない鎮痛薬が望まれる。また、原疾患の治療を円滑に行うためにも、すみやかに除痛を行って全身状態の改善を心がけなくてはならない。神経障害性疼痛に対して、最近では抗うつ薬や抗痙攣薬の種類も増え、選択肢は増加しているが、副作用のため継続が困難な場合や、効果が不十分な場合は、それに代わる薬物を検討する必要がある。

トラマドールは、注射剤と経口剤の両方があり、患肢切離断術後の内服困難な患者でも使用が可能のため、今回の3症例のように術直後から継続して使用可能な鎮痛薬として、また幻肢痛・神経障害性疼痛に対する治療薬としての有用性を期待できる薬物と考えられる。

まとめ

今回、われわれは、ガバペンチン、プレガバリンなどの抗痙攣薬では軽減が得られなかった下肢の幻肢痛患者3症例にトラマドールを投与したところ、早期に鎮痛効果が認められた症例を経験した。トラマドールは重篤な副作用がなく、欧米ではがん性疼痛、慢性疼痛、そして神経障害性疼痛の治療に数多く使用されている。トラマドールは、NSAIDsの効果が不十分であった場合の、WHOのがん性疼痛治療三段階ラダーの第二段階としての使用はもちろん、幻肢痛のような神経障害性疼痛に対する治療法の一つとしてその有用性が期待される。

文献

- 1) Nikolajsen L, Jensen TS: Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 87: 107-116, 2001
- 2) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 83: 85-90, 1999
- 3) Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S: Post-amputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 103: 619-628, 2005
- 4) 村谷忠利: トラマドール経口剤ががん疼痛と幻肢痛に著効した1症例. *ペインクリニック* 32: 287-289, 2011
- 5) IASP: Pain clinical update. *Pharmacol Manage neuropathic pain* 18: 1-8, 2010
- 6) Grond S, Sablotzki A: Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43: 879-923, 2004
- 7) Shipton EA: Tramadol: Present and future. *Anaesth Intensive Care* 28: 363-374, 2000
- 8) Katz J, Melzack R: Pain memories in phantom limbs: Review and clinical observations. *Pain* 43: 319-336, 1990
- 9) Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357: 2206-2207, 2007
- 10) 細川豊史: 幻肢痛、断端痛に対する神経ブロックの効果. *ペインクリニック* 30 (Suppl): S579-S582, 2009
- 11) 加納利和, 片山容一: 幻肢痛・断端痛. (小川節郎・編: 神経障害性疼痛診療ガイドブック).

東京, 南山堂, 2010, 155-161

- 12) Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al: Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: Results of a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil 85 : 1-6, 2004
- 13) Howard SS, Irfan L, Charles EA: Phantom pain. (Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP: Bonica's management of pain). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2010, 331-338
- 14) 伊藤敬雄, 大久保善朗: 幻肢痛および断端痛に対する SSRI, SNRI の有効性. ペインクリニック 30 (Suppl) : S566-S570, 2009
- 15) Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, et al: A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. Anesthesiology 105 : 1008-1015, 2006
- 16) Bone M, Critchley P, Buggy DJ: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 27 : 481-486, 2002

(2011. 4. 受付)

※

※

※

貼付用フェンタニル3製剤の比較と使い分け

がん研究会有明病院麻酔科ペインクリニック

服部 政治 Seiji HATTORI 佐野 博美 Hiromi SANO

大島 勉 Tsutomu OSHIMA 横田 美幸 Miyuki YOKOTA

はじめに

日本でのフェンタニル貼付剤使用は、2002年にリザーバー型のデュロテップ®パッチに始まり、次いでマトリックス型のデュロテップ®MTパッチ、フェントス®テープ、ワンデュロ®パッチが発売され現在に至っている。一増一減の考え方から、臨床の現場での使用はその施設に採用されているかいないかに左右される面が大きい。フェンタニルを放出する製剤能力に関しては特に使い分けする必要はなく、1日型か3日型か、がん性疼痛か非がん性疼痛かが使い分けの指標となろう。

フェンタニル3製剤の比較

ここでは、フェントス®テープ、ワンデュロ®パッチ、デュロテップ®MTパッチについて比較する(表1)。

いずれもフェンタニルまたはフェンタニルクエン酸塩をその成分としているが、鎮痛効果、薬物動態に差異はない。フェントス®テープ、ワンデュロ®パッチは1日型として毎日交換し、デュロテップ®MTパッチは3日ごとに交換する製剤である。各々の薬剤で放出速度は25mcg/hr刻み(最小容量のものを除く)で規格があるが、各製剤の含有量を表記しなくてはならないために複雑になっている。ポイントとしては、絶えず放出速度を基準に考えることである。薬価は、ワンデュロ®パッチが最も安く、ほぼ同等でフェントス®テープ、そしてデュロテップ®MTパッチが日単価でいうと最も高価となる。粘着剤は、フェントス®テープがSIS系基剤を、ワンデュロ®パッチ・デュロテップ®MTパッチはポリアクリル系基剤を使用している。ワンデュロ®パッチとフェントス®テープはがん性疼痛にだけ適応があるが、デュロテップ®MTパッチはがん性疼痛だけでなく非がん性疼痛への適用も承認されている。

表1 フェンタニル貼付剤の比較

	フェントス®テープ	ワンデュロ®パッチ	デュロテップ®MTパッチ	
販売会社	久光製薬・協和発酵キリン	ヤンセンファーマ	ヤンセンファーマ	
成分	フェンタニルクエン酸塩	フェンタニル	フェンタニル	
製造販売承認	2010年4月16日	2010年10月27日	2008年3月19日 2010年1月20日(適応拡大)	
規格	1日貼付型	1日貼付型	3日貼付型	
	放出速度			
表示/薬価	12.5mcg/hr	1 mg ¥570.6	0.84mg ¥564.6	2.1mg ¥1,926.2 (642.1/day)
	25mcg/hr	2 mg ¥1,063.6	1.7mg ¥1,063.6	4.2mg ¥3,467.8 (1,155.9/day)
	50mcg/hr	4 mg ¥1,982.4	3.4mg ¥1,982.5	8.4mg ¥6,538.9 (2,179.6/day)
	75mcg/hr	6 mg ¥2,853.6	5 mg ¥2,803.3	12.6mg ¥9,356.6 (3,118.9/day)
	100mcg/hr	8 mg ¥3,695.1	6.7mg ¥3,646.3	16.8mg ¥12,047.7 (4,015.9/day)
	粘着剤	SIS系粘着剤	ポリアクリル系粘着剤	ポリアクリル系粘着剤
適応症	がん性疼痛	がん性疼痛	がん性疼痛 非がん性慢性疼痛	

SIS: スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体

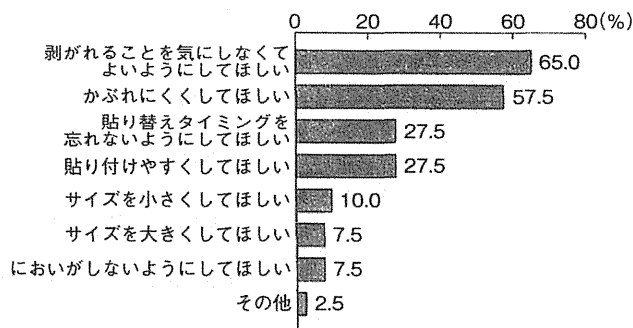
1日貼付型と3日貼付型, その使い分けは?

この3剤の使い分けについて論ずるのは困難である。各々承認された製剤であり, その性状や能力にも差はない。

机上で考えれば, がん疼痛をもっていてオピオイドを使用している患者であれば, 3日間貼付できたほうが交換の頻度が少なくて済むし, 在宅でも訪問看護ステーションや往診医が訪ねる頻度を考えると勝っているように思える。果たして, 実際の臨床の現場にいる, 患者, 看護師, 医師, 薬剤師はどう考えているのであろうか。筆者は過去にオピオイドを使用している患者や医療従事者にアンケート調査をしたことがある¹⁾。

服部らが, がん性疼痛管理を受けている患者, 医療用麻薬の管理・調剤を行っている薬剤師, がん性疼痛患者を受け持っている看護師, がん性疼痛管理を実施している担当医を対象にインターネット調査を行っている。その結果によると, 貼付剤を使用している患者の65.0%が「剥がれることを気にしなくてよいようにしてほしい」, 57.5%が「かぶれにくくしてほしい」と貼付剤特有の粘着性について希望していることがわかる(図1)。「剥がれる」リスクは, より長期間貼っているほうが高いことは容易に予想できる。「かぶれる」リスクは, 粘着基剤の種類によって差が出る可能性はあるが, これも長期間貼っていることによってリスクが高くなることはまちがいない。

同調査では, また, 剥がれることが懸念される場面について患者に問うている。その結果55%が「汗をかいたとき」, 47.5%が「寝ているとき」, 42.5%が「入浴しているとき」, そして40%が「着替えているとき」と回答している(図2)。こういった生活習慣によって起



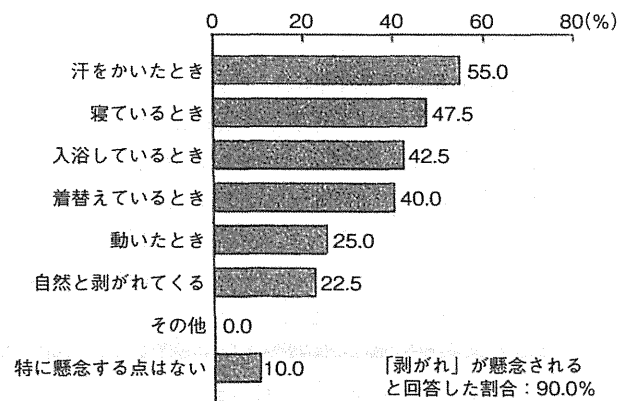
*現在貼付剤を使用している患者対象

〈文献1〉より引用転載

図1 貼付剤に対する改良要望点 (患者向け質問, 複数回答可, n=40)

きるリスクに関しては, 貼付剤としては避けることができない。上記のような事象で剥がれてしまうのは1日貼付型でも3日貼付型でも特に差はないが, 剥がれて貼り替えた場合の金銭的ロスは1日貼付型のほうがより少ない。

医療者も含めて問うた, 貼付剤の理想的交換頻度については, 患者, 薬剤師, 看護師, 医師で, 「1日1回が望ましい」と答えた方が各々75.5%, 84.0%, 61.3%, 72.7%であったのに対し, 「3日に1回が望ましい」と答えたのは各々16.0%, 16.0%, 35.3%, 16.7%であった。このことから1日1回貼付型は患者だけでなく医療者も望んでいる規格であることがわかった(図3)。

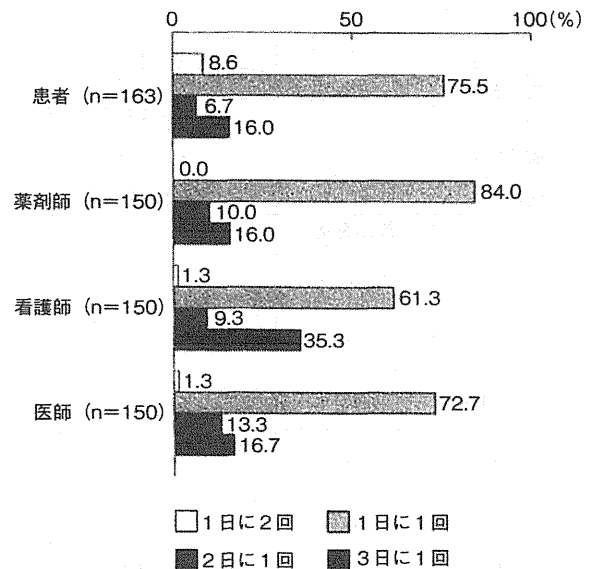


「剥がれ」が懸念されると回答した割合: 90.0%

*現在貼付剤を使用している患者対象

〈文献1〉より引用転載

図2 貼付剤の剥がれることが懸念される場面 (患者向け質問, 複数回答可, n=40)



〈文献1〉より引用転載

図3 貼付剤の望ましい貼り替えタイミング (患者+医療従事者向け質問, 複数回答可)

では、実際に1日型と3日型でどのような利点があるのかを考えてみよう。ここは科学的あるいはエビデンスといったものとはまったく無縁に、あくまで臨床的、実用的に考えてみる。

1 日貼付型の利点

まずは、毎日交換できる利点を色々と設定して考えてみる。

1. 貼り替えの間違い

1日型の場合は、毎日決まった時間（例：朝起きて着替えるとき、就寝前、18時など）に交換することを決めることができる。3日型の場合、ときに貼り替える日を忘れてしまったり、誤って早く交換してしまう可能性がある。

2. お風呂

著者らの調査では、がん患者であっても約半数の47.9%の人が毎日入浴することが示されている。また41.7%の人が1週間に2～3回は入浴する（図4）。このことから、3日間貼付では、入浴時に剥がれる可能性や、貼付したまま入浴することによる過量投与が懸念される。1日型であれば、入浴前に剥がして入浴すればよく、剥がれる心配や貼付したまま入浴する危険性も回避される。

3. 皮膚のかぶれ

皮膚のかぶれ、皮膚炎の出現に関しては個人によって異なる。貼付剤を現在使用している患者対象の調査では、貼付剤に対する希望として「かぶれにくくしてほしい」と答えた患者が57.5%にのぼっている（図1）ことから、比較的多くの患者が皮膚のかぶれに悩んでいることが窺える。皮膚炎はフェントス[®]テープのSIS粘着剤でも、ワンデュロ[®]パッチ、デュロテップ[®]MTパッチのポリアクリル粘着剤のいずれでも起こる可能性はある。皮膚炎を起こした場合、発赤、びらん、搔痒感、痛みなど貼付を継続することが困難となる。その場合、貼り替え時に貼付場所を変えるしか方法がない。1日型で起こった場合は、毎日貼付する場所を変えることが可能で

あるが、3日間貼付型ではそのまま3日間貼り続ける必要が出てくる。その場合、皮膚の状態が増悪する可能性もあり継続が困難となるであろう。

4. 貼付の補強

貼付剤を使用している患者では、「剥がれることをきにしなくてよいようにしてほしい」という希望が最多で65.0%にのぼっていた（図1）。貼付剤であれば体の動きや発汗によって剥がれる可能性は絶えずつきまとう。3日間貼付型では、3日間剥がれないようにするために辺縁をテープで補強したり、上からシールしたりする。それでも剥がれた場合、接着面積が減って有効なフェンタニルの投与ができなくなる。それでも3日間もたせようとペラペラに剥がれた状態で一生懸命シールしている外来患者をみることがある。薬理的にみてもこんな無意味なことはない。おそらく3日間ではなく2日間隔で貼付しなくてはならない患者で起こっている事象と推測される。

5. 意図せず剥がれたときの損失

着替えや、睡眠時などに意図せず貼付剤が剥がれることがある。その場合は新しいものに取り替えなくてはならない。例えば、フェンタニル50mcg/hrの患者で意図せず剥がれて新しいものに替えたとしよう。ワンデュロ[®]パッチ・フェントス[®]テープでは、1,982円の損失、デュロテップ[®]MTパッチでは、6,538円の損失となる。

6. 疼痛増強時の増量

疼痛増強時の増量、いわゆるタイトレーションに関しては、経口剤や注射剤に勝るものではないが、毎日貼り替えるときに増量していくほうが患者の痛みの増強に遅れることなく増量することが可能であろう。また、過量となりすぐ減量する場合（規格の低いものに貼り直す）でも、経済的損失も少なく済む。

7. 処方簡便性

医療者側からみると、3日間貼付型と比較して1日貼付型は処方がしやすい。例えば、50mcg/hrを処方する場合、「フェントス[®]テープ4mg 1日1枚 14日分」と処方できる。

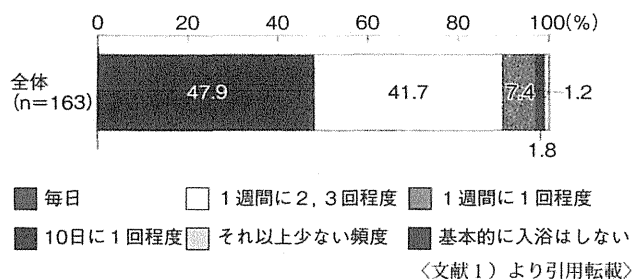


図4 患者の入浴回数（患者向け質問）

3 日貼付型の利点

ここまでみてくると1日貼付型は、日本人の生活習慣にあって、かつ医療者も患者も必要としている剤形であることは明らかである。しかしながら、がん患者や高齢者は必ずしもコンプライアンスが高い人たちばかりではない。そこに3日間型貼付剤の利便性があると思われる。

1. 独居での往診

独居老人などで、訪問看護ステーション、往診医師が週に何回か訪問する場合、内服は別として、鎮痛剤に関しては医療者が管理したほうがよいこともある。特に鎮痛剤は飲み忘れや貼り間違いを起こさないようにするために、医療者が管理したほうがいい場合も少なくない。

2. 寝たきりの場合

寝たきりで体動がほとんどない場合には、特に剥がれる心配もなく、補強する必要もないことが多いため、デュロテップ[®]MTパッチが使用されることも多い。

3. 非がん性慢性疼痛にも適応している

デュロテップ[®]MTパッチが、フェントス[®]テープやワンドュロ[®]パッチに勝る点は、非がん性慢性疼痛に適応があることである。多くの病院薬剤部で一増一減が叫ばれるなか、がん性疼痛、非がん性疼痛の双方に適応があるというのは利点である。ただしこの点でデュロテップ[®]MTパッチだけを採用している施設があるかどうかは不明である。

まとめ

今回、フェンタニル貼付剤の使い分けという題目で3剤を比較してみた。筆者は臨床の経験から1日貼付型のほうが患者の生活にあっていると考えているが、必ずしもそれが正しいとは限らない。3日間貼付型のほうが優れている点に気付かれている読者の方も多いかもしい。

実際の使い分けは、患者各々の生活環境、全身状態（理解力があるのかなど）、社会的環境などを考慮して、患者にとって最も有益と思われる薬剤を選択することが肝要である。机上の空論ではなく、最前線の現場で働く、薬剤師、看護師、医師、そして患者や家族がよく話し合っ て最適な薬剤を選択されることを期待する。

引用文献

- 1) 服部政治, 佐野博美ほか: がん性疼痛およびその緩和ケアに関する意識調査, 新薬と臨床, 59, 1425-1436 (2010).

肺癌におけるがん疼痛管理

Cancer pain management in lung cancer



服部政治(写真) 五十嵐 妙 寶田潤子

Seiji HATTORI, Tae IGARASHI and Junko TAKARADA

がん研有明病院麻酔科(ペインクリニック)

◎がん疼痛の治療には、世界保健機関(World Health Organization: WHO)が啓蒙しているように積極的にオピオイドを使用していくことが望ましい。その一方で副作用によってADLが損なわれたり、オピオイドや鎮痛補助薬でもコントロールできないがん疼痛患者がいるのも事実である。がん疼痛の治療方法の選択は癌腫によって左右されず、その病態によって選択される。鎮痛薬の全身投与だけでなく、脊髄へのオピオイド投与や神経ブロックなどで痛みを軽減できるかどうかを検討することも怠ってはならない。肺癌では呼吸苦、骨転移、胸膜浸潤、脊髄浸潤、そして腕神経叢浸潤がよくみられる。呼吸苦にはモルヒネ注射薬を使用し、痛みには他の癌と同様にあらゆるオピオイドを使用する。しかし、オピオイドや鎮痛薬の全身投与だけではコントロールできない痛みには、積極的に神経ブロックや脊髄鎮痛法などを併用してADL・QOLの回復・維持をめざさなくてはならない。本稿では、一般的ながん疼痛コントロールに加えて、ペインクリニック的治療方法について概説する。



がん疼痛, オピオイド, 脊髄鎮痛法, 神経ブロック, 肺癌

肺癌患者が癌の進行によって経験する苦痛には、大きく分けて、①がん疼痛と、②呼吸困難がある。とくにがん疼痛では骨転移、胸膜浸潤、脊髄浸潤、腕神経叢浸潤など、患者の生活の質(quality of life: QOL)を低下させる症状が出現することが少なくない。痛みに対しては、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)でのコントロールが困難であれば、オピオイドの使用を躊躇せずに、低用量から開始する。増量を恐れることなく、痛みにみあった量になるべく早く到達させることが望ましい。

1986年に世界保健機関(WHO)が、がん疼痛治療の指針を出したことで世界的にがん患者の疼痛治療に対する認識が高まった。1996年に一度改訂されたものの、その後は現在に至るまで根本的な考え方は変わらないままである。しかし最近では見直すべきという声も聞かれるようになっていく。その理由はNSAIDs、アセトアミノフェン、鎮痛補助薬、そして弱オピオイド、強オピオイド

の使用など、そのほとんどが全身投薬による治療であり、ペインクリニックで行う専門的な治療やその他の専門的治療について深く言及していないのが一因である。

肺癌患者が経験するがん疼痛は重篤なことも多く、積極的な疼痛管理が必要である。とくに胸膜、脊椎(椎体)、脊髄への浸潤、そして腕神経叢への浸潤はオピオイドだけでは管理困難なことが多い。胸膜浸潤では胸部脊髄神経の神経破壊を、脊髄への浸潤やPancoast型肺癌などでは、硬膜外腔オピオイド投与など専門的な治療を実施しないと除痛できないことが多い。

本稿では、肺癌患者の一般的な疼痛治療にフォーカスしながらも、ペインクリニック的疼痛管理についても概説する。

がん疼痛管理の総論

がん疼痛は、オピオイドの使用によって大多数(約90%)が軽減されることは間違いない。しか

し、一部の患者ではオピオイドをいくら増量しても痛みが軽減しなかったり、オピオイドを増量すると副作用でQOLが障害されたりと、管理に難渋することもある。WHOが提唱したがん疼痛管理の指針は、すべての医師がすべてのがん患者に最低限実施すべき事柄を述べているにすぎず、けっしてWHOの指針さえ実施していればよくなるというものではない。コントロール困難ながん疼痛の治療方法の選択については、主治医の判断に委ねられている。

がん疼痛治療の目標設定は、第1にがんの治癒、第2に痛みを起こしている原因の除去、そして第

3に痛み自体の治療となる。原因の除去を第一目標においておくことが重要であり、鎮痛薬を使用した痛みの治療はあくまで対症療法と考える。ペインクリニックで行うがん疼痛治療は痛みを軽減するための対症療法となるが、痛みがQOLを著しく障害しているときには、ある意味で原因治療ともなりうる。

がん疼痛治療という、オピオイドを使用してコントロールすることがすでにあたり前になっており、多くのオピオイド製剤や鎮痛補助薬が使用されるようになってきている。その一方で、薬剤が豊富になり選択肢が増えたことで、医療者はどの薬剤を使用すればよいのか、組み合わせたらよいのか、鎮痛薬の副作用対策はどうすればよいのかなどに終始し、痛みの治療の根本が忘れられがちとなっている。痛み鎮痛薬を使用することは重要であるが、“痛み＝鎮痛薬の使用”と短絡的に考えずに、痛みの伝導路の遮断、痛みを起こしている病態(腫瘍の増大など)の治療などもかならず考えることが重要である。図1にがん疼痛治療の多面的治療法を示す。

サイド
メモ

がん疼痛のコントロール

がん研究会有明病院のがん治療支援緩和ケアチームでは、がん疼痛患者に対して下図のようなアルゴリズムで痛みの治療方法を選択している。内服や注射薬などの一般的な治療で十分コントロールできない痛みに対して、神経破壊薬を使用する神経ブロックや脊髄鎮痛法を検討する。神経破壊の適応を優先させるのは、①1回のブロックで長期間の効果を示すこと、②体外式のポンプなどを継続して使用しなくてもよいこと、などからである。神経破壊の適応がない場合は、脊髄鎮痛法による疼痛コントロールを検討する。いずれにも適応がない場合にのみ、大量のオピオイドや鎮静を選択する。

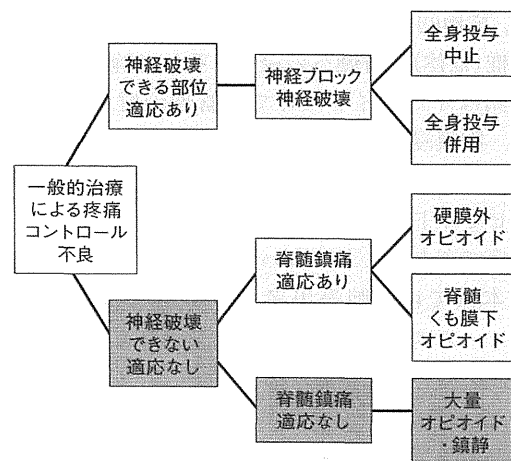


図 がん研有明病院緩和ケアチーム難治性がん疼痛治療方法選択アルゴリズム

WHOがん疼痛治療の指針

ここでは、WHOが示した鎮痛薬およびオピオイドの使用法¹⁾について概説する。肺癌にだけ特異的に効く鎮痛薬やオピオイドというものではなく、がん疼痛治療に共通する鎮痛薬の基本的な使用方法については知っておく必要がある(図2)。

1. 第1段階

患者が軽度の痛みを訴えはじめたとき、NSAIDsを開始する。短期間使用とはならないので、NSAIDsには消化性潰瘍を起こしにくいシクロオキシゲナーゼ2選択性の高いものを使用したほうがよい。わが国ではセレコキシブ、エトドラク、メロキシカムなどがよく使用される。また、鎮痛効果が不十分と思われたときや腎機能障害を危惧して使用したくない場合は、アセトアミノフェン2,000 mg/day以上を開始または併用する。

2. 第2段階

NSAIDsやアセトアミノフェンで疼痛管理が不十分なときは、トラマドールを追加する。トラマドールは弱いμオピオイド受容体への作用に加え

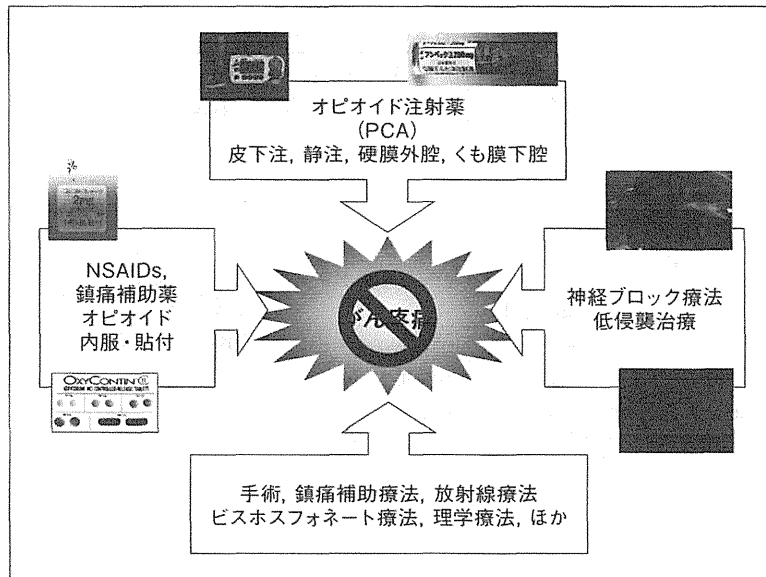


図 1 がん疼痛治療方法への多面的アプローチ

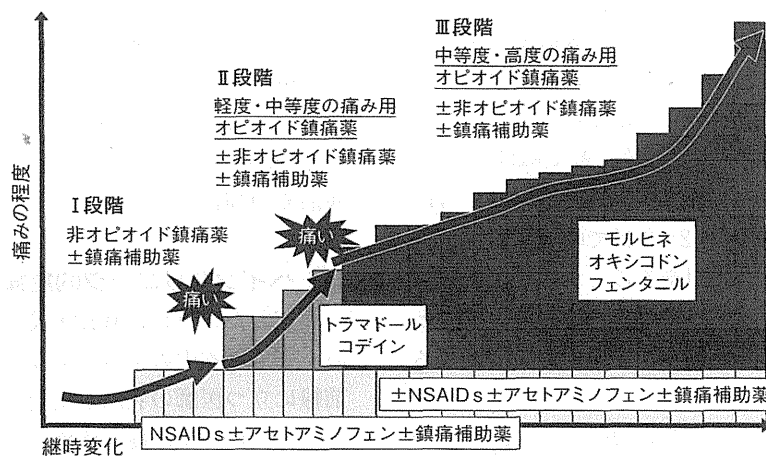


図 2 WHO方式がん疼痛治療法(三段階除痛ラダー)

て、ノルアドレナリン、セロトニンの reuptake 阻害作用を有し²⁾、100 mg/day から 400 mg/day まで増量できる。中止しても退薬症状を起こしにくく、精神依存もほとんど起こさないことから、麻薬指定もされていない。リン酸コデインは体内でモルヒネに置換されて鎮痛作用を発揮するため、トラマドールを使用することができる現在、第2段階で使用する必要性はあまりない。

3. 第3段階

第1・第2段階で使用した薬剤でも痛みが十分に軽減できていない場合、強オピオイドを使用す

る。表1に2012年現在わが国で使用できる強オピオイド製剤を示す。主成分としてモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルがある。それぞれに徐放製剤、速放製剤、注射剤がある。患者の状態(内服できるかなど)に合わせて薬剤を選択する。モルヒネ、オキシコドンには徐放・速放製剤、注射剤がそろっているが、フェンタニルはいまのところ、速放製剤の発売には至っていない。

使用法の原則は内服を基本とし、持続痛に対しては徐放製剤を、突出痛に対しては頓用で速放製剤を処方する。内服できない、またはできなく

表 1 日本のオピオイド製剤

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放剤	ピーガード [®] MS コンチン [®] 錠 カディアン [®] MS ツワイスロン [®] モルペス細粒 [®] パシーフ [®] カプセル	オキシコンチン [®] 錠	・経皮吸収 フェントス [®] テープ ワンデュロパッチ [®] デュロテップ MT パッチ [®]
速放剤	モルヒネ塩酸塩錠 モルヒネ塩酸塩末 オプソ内服液 [®]	オキノーム [®] 散	・口腔内吸収 アクレフ [®] (承認済・未発売)
坐薬	アンベック坐薬 [®]	未開発	×
注射剤	モルヒネ塩酸塩注 アンベック注 [®]	オキファスト [®] 注 (承認済, 未発売)	フェンタニル注 [®]

なった患者には、注射剤に変更するか、経皮吸収型フェンタニル貼付剤に変更する。注射剤でコントロールする場合、できれば内服で使用していたものと同じ成分の注射剤を皮下投与、静脈内投与で使用することが望ましい。経皮吸収型フェンタニル貼付剤に変更する場合は、等鎮痛用量を計算したうえで適正な規格のものに変更する。

オピオイドの副作用には眠気、嘔気嘔吐、便秘、皮膚掻痒、呼吸抑制などがある。眠気については、“投与量が安定したあと2〜3日で軽減する”というのをしっかりと説明することが重要である。その説明がされないと、患者は“この薬を飲むとかならず眠くなる”ということで内服を躊躇するようになる。

嘔気も耐性ができることを説明するが、嘔気が出現した場合に使用できる制吐剤(プロクロルペラジン、ドンペリドンなど)を頓用で使用する。制吐剤の多くは副作用として錐体外路症状の誘発があるので、なるべく長期使用は避ける。最近ではオランザピン、リスペリドン(適応外使用)など副作用の少ないものが制吐剤として使用されるようになってきている。

また、かならず必要となるのが便秘薬である。便秘はオピオイドによる腸管運動抑制に起因する。マグネシウム製剤で便を軟らかく保つことに心がけ、センナ剤やピコスルファート剤で腸管運動を刺激して排便を促す。呼吸抑制は、痛みに必要な量の10倍近い量を投与しないと起こらず、まれな副作用である。

これまで術後鎮痛などでよく使用されていた競合拮抗型オピオイドであるペンタゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノールは、天井効果や精神依存があることから、がん疼痛の治療には使用すべきではない。著者の経験では、強オピオイドに変更しても、多幸感を得られないためか、患者が拮抗性オピオイドを要求してくることがあり(「痛い、あれしか効かない!」など)、その後の疼痛治療の弊害となる。

ペインクリニック的疼痛管理

前述したように、WHO式のがん疼痛治療法はあくまで基本中の基本であり、臨床の現場では最前線に立つ医師の判断が重要となる。ペインクリニックで行うがん疼痛治療には大きく分けて、①神経ブロック(神経破壊)と、②脊髄鎮痛法がある。Kramesらは、1990年代当時からWHOのがん疼痛治療指針だけでは取れない痛みに対しては、神経ブロックなどの治療法を適用すべきであると提唱している³⁾。表2にがん疼痛に対してペインクリニックでよく行われる治療法を示す。

三叉神経ブロックはおもに上顎癌や下咽頭癌など頭部のがん疼痛に用いられるが、適応となったときには腫瘍が大きくなっており、ブロック針の侵入経路にあるために実施できないことが多い。胸部脊髄神経根ブロックや胸部脊髄くも膜下ブロックは、胸膜浸潤や肋骨転移など痛みが限局している症例に適応がある。内臓痛には上腹部から骨盤腔内までの疼痛部位によってそれぞれ適用さ

表 2 ペインクリニックで行われるがん疼痛治療法

<ul style="list-style-type: none"> ・神経ブロック(神経破壊薬使用) 三叉神経ブロック(まれ) 胸部脊髄神経根ブロック, 胸部脊髄くも膜下ブロック 腹腔神経叢・上腸間膜動脈神経叢・下腸間膜動脈神経叢・上下腹神経叢ブロック 脊髄くも膜下フェノールサドルブロック, 不對神経ブロック 経皮的コルドトミー(まれ) ・脊髄鎮痛法 硬膜外腔カテーテル留置 ・持続型, 皮下ポート型 脊髄くも膜下カテーテル留置 ・皮下ポート型, 埋込み型ポンプ(日本では未承認)

れる神経叢ブロックがある。マイルズ手術後の旧肛門部痛や会陰部・肛門周囲のがん疼痛には、フェノールサドルブロックがよい適応となる。これらの治療により、知覚の求心路が遮断されて痛みが軽減する。部位によっては運動障害や自律神経障害のリスクもあるため、熟練された医師による実施が望ましく、事前に合併症などの説明が必須である。

脊髄鎮痛法は大きく、①硬膜外腔と、②脊髄くも膜下腔へのオピオイド投与に分けることができる。いずれもカテーテルを留置し、脊髄近傍にオピオイドと局所麻酔薬を持続的に投与する方法である。

硬膜外鎮痛法は麻酔科医が慣れているため、どの施設でも実施可能な方法である。内服オピオイドの約10~20倍の鎮痛効果があるため少量のオピオイドでのコントロールが可能である。しかし全身投与と異なり、除痛の範囲が神経支配領域に限られるために限局した痛みが適応となる。また、必要投与量が3~5 mL/hr, 1日100 mL以上必要となり薬液交換の頻度が増えることと、長期間留置では硬膜外の癒着による閉塞なども報告⁴⁾されている。

脊髄くも膜下腔鎮痛法は、硬膜を穿刺して直接脳脊髄液中に薬剤を拡散させるため、内服の50~100倍の鎮痛効果を示すとされている。髄液内を拡散するため、薬液量も少量でよく頻回に薬液交換をする必要がなくなる。海外では埋込み型ポンプが主流となっている。除痛の範囲は脊髄神経系の支配領域すべてとなり、硬膜外鎮痛法よりも広い。しかし硬膜を穿刺するため、髄液漏出による

低脊髄圧症候群(多くは一過性)や髄液瘻をきたすことがある⁵⁾。まれではあるが、カテーテル周囲の析出物による髄内腫瘍の報告もある⁶⁾。

ペインクリニック的治療を実施するかしないかは、患者の余命、今後の主治医の治療方針、全身状態、社会的環境(とくに脊髄鎮痛法など管理を必要とする治療法では)などを総合的にみたくえで判断する。

肺癌に特徴的な疼痛管理

ここまでは、がん疼痛治療の総論について記した。この項では肺癌によくみられるがん疼痛について一般的な治療法以外の治療法について概説する。

1. 肺癌の胸膜浸潤

① 症状……肺癌、転移性肺腫瘍は、ときに胸膜・胸壁に浸潤して激しい痛みを起すことがある。持続的な痛みだけでなく、動作時、咳嗽や体位で増強して日常生活がままならないことも少なくない。とくに後者では瞬間的な痛みは激しいが安静時の痛みがないためオピオイドが相対的に過量となり、眠気などの副作用が苦痛となる。神経障害性疼痛を伴うことも少なくない。

② 治療法……オピオイドの全身投与で効果が不十分なときには鎮痛補助薬の使用を検討する。プレガバリンやトラマドールを使用して神経障害性疼痛が軽減するのであればオピオイドと併用する。いずれにしても咳など瞬間的に出現する痛みに関しては効果は乏しい。浸潤部位が広範囲でなく限局している場合は、神経ブロックについて検討する。局所麻酔薬(0.5%レボブピバカインなど)

表 3 モルヒネ注射薬の初期設定(推奨)

	濃度	溶媒	持続量	レスキュー	ロック アウト タイム
iv PCA	1.0 (mg/mL)	生食	1 (mL/hr)	1.0 (mL/inj)	10 (min)
epidural PCA	0.1 (mg/mL)	0.05% levo-bupivacaine	4.0 (mL/hr)	4.0 (mL/inj)	30 (min)
IT PCA	0.1 (mg/mL)	0.05% bupivacaine	0.5 (mL/hr)	0.5 (mL/inj)	20~30 (min)

Bonicas's Pain Management 3rd edition/MSKCC pain management guide.

表 4 フェンタニル注射薬の初期設定

	濃度	溶媒	持続量	レスキュー	ロック アウト タイム
iv PCA	0.01 (mg/mL)	生食	1~2 (mL/hr)	1~2 (mL/inj)	10 (min)
epidural PCA	0.01 (mg/mL)	0.05% bupivacaine	4.0 (mL/hr)	4.0 (mL/inj)	30 (min)

フェンタニルでは投与経路を変更しても用量は変わらない。

で浸潤している部位の肋間神経ブロックを行い、一時的な鎮痛効果が得られるのであれば、胸部脊髄神経根高周波熱凝固術または胸部脊髄くも膜下フェノールブロックを実施する。同神経支配領域の知覚が麻痺するが痛みの求心路が遮断されるので、瞬間的な痛みも含めて除痛できる。奏効すると、それまで使用していたオピオイドを含む鎮痛薬を中止または大幅に減量することができる。このように胸膜浸潤や肋骨転移ではオピオイドでのコントロールが不十分と考えたときは、なるべく早く神経ブロックの適応がないか検討すべきである。

2. 骨転移

① 症状……肺癌の転移でもっとも多いのが骨転移である。骨転移は肺癌に限らず病的骨折を起こす可能性がある。骨の脆弱化によって支持力を失い、荷重をかけたときなどの動作時痛が強い。

② 治療……骨転移に伴う痛みには、鎮痛薬以外では放射線治療とビスホスフォネート療法がある。骨転移に対する緩和的放射線照射は照射後4~8週間まで50~80%の患者で疼痛軽減が認められると報告されている⁷⁾。ビスホスフォネート療法は、癌細胞によってバランスを崩された破骨細胞

と造骨細胞の骨破壊修復機能を正常化させるだけでなく、痛みに対しても効果を示すとされている⁸⁾。骨転移に伴う痛みには鎮痛薬を使用するにしても、かならず放射線治療やビスホスフォネート療法の適応について考えるべきであろう。脊髄鎮痛法や神経ブロックは、転移している部位によって実施可能かどうか異なる。

3. Pancoast腫瘍

① 症状……Pancoast型肺癌は気管原性の癌のうち2~5%で起こる肺尖部の癌で、第2・第3肋骨、椎体、腕神経叢、星状神経節、そして鎖骨下の脈管系に浸潤する⁹⁾。肩の痛み、上肢の痛みや運動麻痺、Horner症候群として症状が現れ、骨や神経浸潤したものでは予後が悪い¹⁰⁾とされている。

② 治療……Pancoast型肺癌では抗腫瘍目的の放射線治療によって75%の患者で痛みが軽減したという報告¹¹⁾もあり、放射線治療が痛みの軽減にも寄与することがうかがえる。一般的ながん疼痛治療、放射線療法、ビスホスフォネート療法のほかに、経皮的コルドトミー、DREZ lesion、腕神経叢ブロックなどが報告されているが、除痛を目的とした治療法の確立には至っていないのが

現状である。臨床の現場でもっとも有用性が高い鎮痛方法は頸部硬膜外モルヒネ投与方法である。モルヒネを主体とするため、血圧の低下や運動麻痺を起こさずに疼痛管理が可能である¹²⁾。脊髄鎮痛法におけるモルヒネおよびフェンタニル濃度の初期設定について表3, 4¹³⁾に示す。フェンタニルは高濃度のものがないため脊髄くも膜下に投与するにはあまり向かない。この疾患での痛みは非常に強いことも多く、カテーテル留置による感染や出血のリスクはあっても、除痛が急がれるときは一時的でも適応を検討してみる。

おわりに

肺癌に限らず、がん疼痛の治療は患者の日常生活動作(activities of daily living: ADL), QOLの回復や維持のために重要である。オピオイドの種類が豊富となった昨今、オピオイドや鎮痛補助薬だけですべての痛みをコントロールしようとする傾向にあり、その副作用で結局ADLやQOLが損なわれていることも少なくないと著者は感じている。神経ブロックは、コントロール困難となった患者だけでなく、適応があれば早期から導入可能

な痛みの治療法である。脊髄鎮痛法はコントロール困難ながん疼痛患者に与えられたもうひとつの治療方法の選択肢である。WHOのがん疼痛管理の指針でコントロールできない場合には、専門的な疼痛治療の適応がないかをぜひ考えていただきたい。

文献

- 1) World Health Organization: Cancer Pain Relief, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1996.
- 2) Leppert, W.: *Pharmacol. Rep.*, **61**: 978-992, 2009.
- 3) Krames, S. E.: *Interventional Pain Management*, Chapter 50. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- 4) Dahm, P. et al.: *Clin. J. Pain*, **14**: 4-16, 1998.
- 5) 白澤 円・他: *ペインクリニック*, **31**: 1215-1219, 2010.
- 6) Miele, V. J. et al.: *Eur. J. Pain*, **10**: 251-261, 2005.
- 7) Hoskin, P. J. et al.: *Lancet*, **355**: 1428-1429, 2000.
- 8) Rosen, L. S. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **21**: 3150-3157, 2003.
- 9) Pancoast, H. K.: *JAMA*, **99**: 1931-1932, 1932.
- 10) Ahmad, K. et al.: *Cancer*, **54**: 913-917, 1984.
- 11) Van Houtte, P. et al.: *Cancer*, **54**: 223-227, 1984.
- 12) Kalso, E. et al.: *Pain*, **67**: 443-449, 1996.
- 13) 服部政治: *癌性疼痛*(花岡一雄編). 克誠堂出版, 2010, pp.227-244.

* * *

4 オピオイドが効かない痛みとその対策

服部政治*

金澤雅*

佐野博美*

ポイント

- まずはオピオイドを増量してみることを忘れず。
- オピオイドが効かないときは、病態の変化、原因について再考する。
- 鎮痛補助薬の使用は Try and Error で実施して、過度の期待をしない。
- 神経ブロックの適応についてペインクリニック医師に相談する。
- オピオイドを脊髄投与することでより質の高い鎮痛効果を期待できる。



キーワード 神経障害性疼痛、鎮痛補助薬、神経ブロック、脊髄鎮痛法

*がん研究会有明病院 麻酔科 (ペインクリニック)

はじめに

がん性疼痛でも非がん性疼痛でもオピオイドが効かない痛みは存在する。一般的にオピオイドは侵害受容性疼痛には良好な効果をもたらすが、神経障害性疼痛には効きにくいとされている。特にがん性疼痛では侵害受容性疼痛に複雑に重なる形で現れ、帯状疱疹後神経痛などのように明らかな神経因性疼痛のものは少ない。

本稿では、臨床の現場でオピオイドが効かなかった場合にどのような治療法があるのかを概説する。

●オピオイドが効かない……

「オピオイドが効かない」と思ったとき、その原因を考えなくてはならない。非がん性慢性疼痛では、病状が変化することはあまりないので、オピオイドを増量しても効果がないとき、または副作用が強く出ているのであれば、そのオピオイドでは鎮痛効果を期待できない痛みと判断していいと思われる。がん性疼痛であれば、①病状が進行していないか？ ②耐性ができていないか？

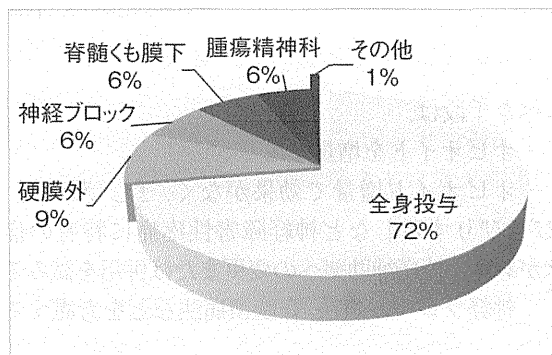


図1 がん研究会有明病院
緩和ケアチームでの治療法
主症状に対する治療法 323 個人 385 名、
2010 年 4 月～2011 年 3 月末

③オピオイドが足りないのではないかと？ ④神経障害性疼痛が顕著でないか？ ⑤心因性のものでないか？などを考えなくてはならない。実際に、がん研究会有明病院の緩和ケアチームに依頼された患者のうち約 20%がオピオイドの全身投与では除痛不可能で神経ブロックや脊髄鎮痛法を実施している(図1)。

非がん性、がん性疼痛のいずれにしてもまず取