

神経障害性疼痛重症度評価ツール(neuropathic pain symptom inventory) 日本語版

日 付：  
 名 前：  
 性 別：男 女  
 年 齢：

あなたが感じている神経系の障害によって引き起こされる疼痛にはいくつかのタイプがあることが知られています。“自発痛”，すなわち疼痛刺激がないにもかかわらず起こる痛みを感じていて，そしてその痛みはずっと続いているか，あるいは発作的に痛みが起こっていると思います。さらに，痛みを感じている場所の皮膚表面をこすられたり押されたり，冷たいもので触られたりすると痛みが生じたり，自発痛が強くなる可能性があります。この質問票は，あなたが感じているさまざまなタイプの疼痛に対して，あなたの主治医がよりの確に評価し，よりよい治療へと繋げることを目的としています。

あなたが感じている“自発痛”(刺激がなくても感じる痛みのこと)について教えてください。以下の質問で，あなたが過去24時間に感じた“自発痛”の平均的な強さを最も的確に表す数字を選んでください(下記の数字のうち，1つだけ○で囲んでください)。0は，下記の質問にあるような自発痛を感じていなかったことを意味します。

1. 焼けつくような自発痛がありますか？  
 (ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い焼けつくような痛み)
2. 絞り上げられるような自発痛がありますか？  
 (ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い絞り上げられるような痛み)
3. 圧迫されるような自発痛がありますか？  
 (ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い圧迫されるような痛み)
4. 過去24時間のうち，どれくらいの時間“自発痛”がありましたか？  
 最も適切なものを下記のうちから1つを選んでください。
  - ・12時間以上，持続的にあった \_\_\_\_\_
  - ・8～12時間の間 \_\_\_\_\_
  - ・4～7時間の間 \_\_\_\_\_
  - ・1～3時間の間 \_\_\_\_\_
  - ・1時間以内 \_\_\_\_\_

ここからの質問は，あなたが感じている“発作痛(発作的に起こる痛みのこと)”について教えてください。以下の質問で，あなたが過去24時間に感じた“発作痛”の平均的な強さを最も的確に表す数字を選んでください(下記の数字のうち，1つだけ○で囲んでください)。0は，下記の質問にあるような発作痛を感じていなかったことを意味します。

(右頁につづく)

図2 神経障害性疼痛重症度評価ツール(neuropathic pain symptom inventory ; NPSI)日本語版

5. 電気ショックのような発作痛がありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い電気ショックのような痛み)

6. 刃物で刺されるような発作痛がありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い刺されるような痛み)

7. 過去 24 時間のうち、どれくらいの回数、“発作痛”がありましたか？最も適切なものを下記のうちから 1 つ選んでください。

- ・ 20 回以上
- ・ 11～20 回
- ・ 6～10 回
- ・ 1～5 回
- ・ 0 回 (発作痛はなかった)

ここからは、痛みを感じている皮膚表面をこすられたり押されたり、あるいは冷たいもので触られたりすると痛みが起こったり、自発痛が強くなる“誘発痛”について質問します。

以下の質問で、あなたが過去 24 時間に感じた“誘発痛”の平均的な強さを最も的確に表す数字を選んでください(下記の数字のうち、ひとつだけ○で囲んでください)。

0 は、下記の質問にあるような誘発痛を感じていなかったことを意味します。

8. 痛みを感じている場所の皮膚をこすられると疼痛が起こったり、自発痛が強くなりますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痛みが誘発される)

9. 痛みを感じている場所の皮膚を押されると疼痛が起こったり、自発痛が強くなりますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痛みが誘発される)

10. 痛みを感じている場所を冷たいもので触れると疼痛が起こったり、自発痛が強くなりますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痛みが誘発される)

ここからは、痛みを感じている場所に痛み以外の異常な感覚があるかについての質問です。

以下の質問で、あなたが過去 24 時間に感じた異常感覚の平均的な強さを最も的確に表す数字を選んでください(下記の数字のうち、1 つだけ○で囲んでください)。

0 は、下記の質問にあるような異常感覚を感じていなかったことを意味します。

11. 針でチクチクとつつかれるような感覚はありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強いチクチクとした感覚)

12. ビリビリとした痺れたような感覚はありますか？

(ない) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (想像しうる最も強い痺れ感覚)

(Pain 108 : 248-257, 2004 より和訳)

10 個の疼痛の性質を自発痛、発作痛、誘発痛、異常感覚の要素に分類し、それぞれについて点数化することによって痛みの性質と要素に応じた重症度評価ができる。NPSI 日本語版は筆者が和訳後、日英 2 言語使用の一般人が英訳して和訳に不適切な箇所がないかを検証したものである。NPSI 日本語版の妥当性・有用性は検証中である。  
(文献 8 から改変して引用した図を文献 10 から許可を得て掲載)

### おわりに

痛みは身体の傷害に関連した不快な感覚的経験であると同時に情動的な経験である。患者の訴える疼痛は情動的因子によって大きく影響を受ける。このような情動的因子の存在を無視しては、疼痛に対する治療は成功しない。たとえば、健常者が骨折や捻挫すれば「〇〇関節の周囲がズキズキと痛み、〇〇関節を運動したり過重するとズキーンと痛みが増強する」というような表現をすることが一般的である。その一方で、情動的因子の関与が大きい患者の痛みの訴えは「〇〇関節がなんとなく痛く、過重とか関係なく常に痛む」とか「腰が痛いんだけど…、とにかく痛い(痛みの性質を答えられない)」というような不確実な表現が用いられていることをしばしば経験する。つまり、痛みの性質の具体性が低い際には、痛みの訴えに身体的な傷害の要素(身体感覚的因子)が少なく情動面の要素が大きいことを示唆し、それに応じて治療戦略を変更することが必要であると考えている。このように痛みを量的だけでなく質的にも評価することは、慢性疼痛患者にとって非常に有益であると考えている。

### References

- 1) Burton AR, Birznieks I, Bolton PS et al : *J Physiol* 587 : 183-193, 2009
- 2) Melzack R : *Pain* 1 : 277-299, 1975
- 3) Wilkie DJ, Huang HY, Reilly N, Cain KC : *J Pain Sympt Manage* 22 : 899-910, 2001
- 4) Beissner F, Brandau A, Henke C et al : *Plos One* 23 : e12944, 2010
- 5) 小川節郎 編 : 神経障害性疼痛診療ガイドブック. 南山堂, 東京, 2010, 付録
- 6) Freynhagen R, Baron R, Gockel U et al : *Curr Med Res Opin* 22 : 1911-1920, 2006
- 7) Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS et al : *Rheumatology* 47 : 1038-1043, 2008
- 8) Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al : *Pain* 108 : 248-257, 2004
- 9) 平井絢子, 住谷昌彦, 富岡俊也ほか : 日臨麻会誌 (in press)
- 10) 住谷昌彦, 山田芳嗣(エルゼビア・ジャパン社 編) : 痛みのマネジメント—痛みの分類と神経障害性疼痛の定義・診断・治療について—. Excerpta Medica, 2010, pp.1-28

# 慢性疼痛症候群の標準的治療

住谷昌彦<sup>\*,\*\*</sup>

山田芳嗣<sup>\*</sup>

Masahiko SUMITANI, MD, PhD

Yoshitsugu YAMADA, MD, PhD

1. 痛みは身体面だけの問題ではなく、また心理面だけの問題ではない。痛みは常に身体的情動的問題であることを認識しなければならない。
2. 慢性疼痛治療の第一歩は、慢性疼痛患者の問題点を生物心理社会的モデルに基づいて多面的に評価することである。
3. 慢性疼痛症候群に対する標準的治療は、複数の異なる専門領域を持つ医療職者が連携して集学的にアプローチすることである。

## はじめに

「痛み」は、“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms such damage (組織の実質的ないしは潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的、情動体験)”と定義<sup>1)</sup>されている通り、身体のみ、あるいは心理のみの問題ではなく、身体要因と心理要因は常に共存し、身体的な痛みの認知は心理因子によってさまざまに影響を受ける。よって、「痛みは身体だけの問題だから治療も身体に対してのみ行う」あるいは「心理療法は心理的な問題を抱える疼痛患者に対してのみ有効である」などと考えるのは誤りである。さらに、慢性疼痛患者の多くは、痛み以外に睡眠障害や日中の眠気、意欲の低下、不安、抑うつ傾向、食欲不振、日常生活の活動度の低下など非常に多くの activities of daily living (ADL) や quality of life (QOL) 上の問題を抱えている<sup>2)</sup>。

慢性疼痛疾患の中でも特に重症度が高いことが知られている神経障害性疼痛患者の QOL を、ヨーロッパで標準的に用いられている QOL 尺度の EQ-5D で評価すると、平均的な神経障害性疼痛患者の EQ-5D は 0.4~0.6、重症神経障害性疼痛では 0.2 前後とされる<sup>3)</sup> (表)。EQ-5D は 0 を死亡した状態、1 を健康な状態とし 0~1 の間の数字で QOL を評価する尺度で、EQ-5D = 0.4~0.5 はがん終末期患者が日常生活を床上で過ごしている QOL と同程度であり、また、EQ-5D = 0.2 は心筋梗塞患者が絶対安静状態で生活している QOL と同程度である。このように慢性疼痛患者の QOL 障害は著しく、慢性疼痛自体が治療対象としての“疾患”であることが認識されなければならない。

本稿では、疾患として認識される慢性疼痛症候群に対する標準的治療について概説する。

## 慢性疼痛症候群に対する標準的治療とは？—患者評価の視点から

慢性疼痛症候群に対する治療を実践し成功させるためには、患者の問題点を評価し患者にとって真に必要な治療を厳選することが必須である。アメリカ麻酔科学会が提唱する慢性疼痛治療指針<sup>4)</sup>でも患者評価 (patient evaluation) として、現病歴とこれまでの治療歴とその反応性、理学所見

\* 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター  
(〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

\*\* 大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学麻酔集中治療医学講座

表 EQ-5Dによる神経障害性疼痛患者のQOL評価（文献3より改変して引用した表を文献18より許可を得て引用）

	疼痛強度の 平均値 (NRS)	神経障害性疼痛患者の EQ-5D (平均値)	重症例 (NRS 7 以上) の EQ-5D
神経障害性疼痛疾患	4.8/10	0.44	0.16
糖尿病性ニューロパチー	5.0/10	0.41~0.50	0.2
帯状疱疹後神経痛	4.2~4.6/10	0.60~0.61	0.25~0.27
三叉神経痛	4.2/10	0.56	0.3
*健常者		1.0	
*死亡		0.0	

(運動, 感覚, 自律神経系), ADL/QOL, 既往歴, 職業歴 (職業上の問題), 精神心理学的問題, 過去の薬物の不適切な使用の既往などについての網羅的な評価を推奨することが冒頭に記載されている。

痛みは, 身体のみ, あるいは心理のみの問題ではなく, 身体的な痛みの認知は心理因子や社会的因子によってさまざまに影響を受けるため, 個々の慢性疼痛患者が抱える問題点を生物心理社会的モデルに基づいて層別化して評価しなければいけ

ない (図1)<sup>5)</sup>。このモデルは, “疾患は生物学的な因子 (例: 組織傷害) とともに必ず心理学的および社会的因子を含んでいる” ことを提唱する概念的モデルである, “疾患は何らかの組織傷害 (だけ) に起因して発症する” とする生物医学還元モデル (論) が古来より医学分野では支配的であったが, 慢性疼痛疾患はこの考えだけでは明らかに不十分であり, 生物心理社会的モデルの導入が必要である。現状の本邦の慢性疼痛診療では痛みの発生起源 (= 解剖学的傷害) を検索すること

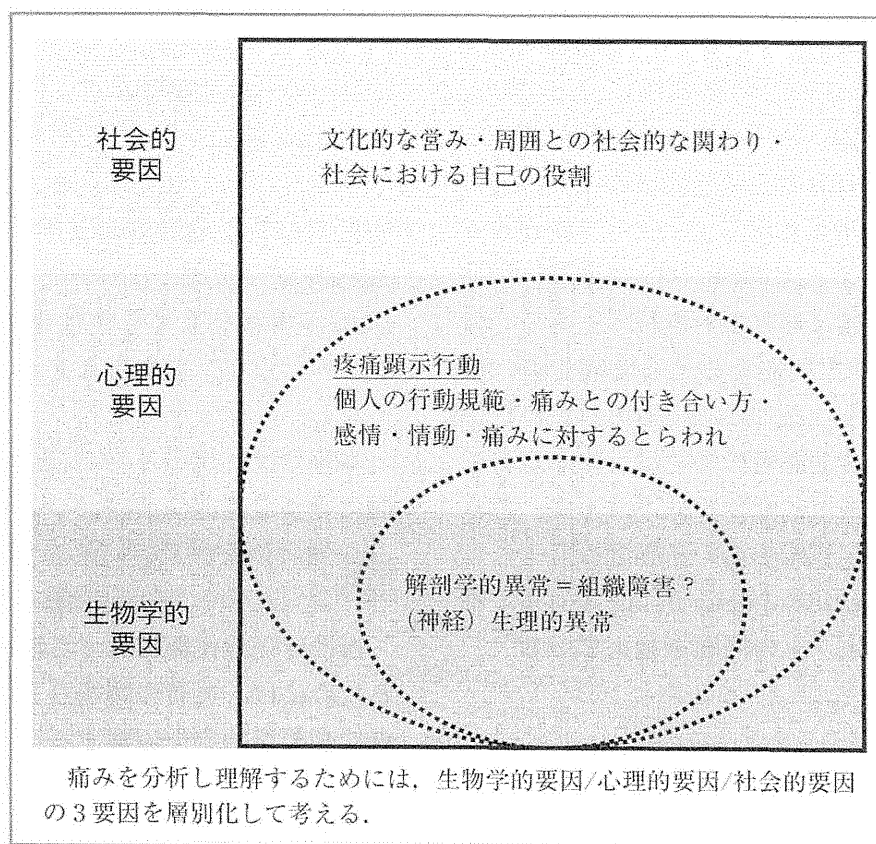


図1 痛みの生物心理社会的モデル (文献5より改変して引用)

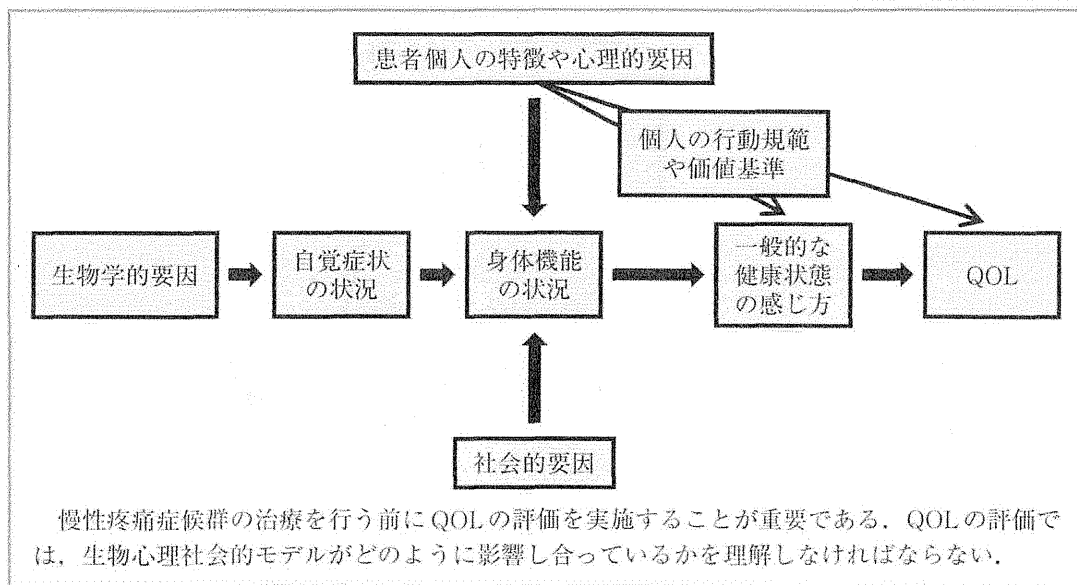


図2 生物心理社会的モデルに基づくQOL評価（文献6より改変して引用）

に評価が集中し、まだまだ心理的要因および社会的要因への評価・理解が不十分である。あるいは、患者の訴える痛みが治療抵抗性の際に、その説明として心理的要因や社会的要因を後付けして解釈するような姿勢がしばしば見受けられる。明らかな組織の傷害の有無に関係なく、患者の痛みの訴えには常に生物心理社会的要因が含まれていることを銘記しなければならない。この生物心理社会的モデルの導入は、慢性疼痛に対する標準療法である集学的アプローチを実践する上で、最も費用対効果が優れていることが明らかにされている。

生物心理社会的モデルに基づいた患者評価に続いて、それらの生物心理社会的因子が患者の症状や身体機能、一般的な健康状態からQOLにどのように影響を与えているかを検討する(図2)<sup>6)</sup>。このような一連の患者評価を実践して初めて、真に患者に有益な治療を展開できる。

### 治療：集学的アプローチ

慢性疼痛症候群の治療では、生物心理社会的モデルのすべての因子に対して多面的に対応しなければならない。その治療のゴール設定は、疼痛が十分に緩和することだけでなく、有意義な日常生活を過ごし、精神心理的な問題を持たないように設定する必要がある。つまり、治療ゴールを短絡

的に疼痛の寛解と設定するだけでは不十分であり、また痛みが十分に緩和せず継続しても、身体的障害に対して妥当なADLへの回復と、それに続くQOLの向上を目標にしなければならない。このような治療目標を設定し達成するためには、複合性局所疼痛症候群(CRPS: complex regional pain syndrome)の治療として提唱されているアルゴリズムが理に適っている(図3)<sup>7)</sup>。

この治療アルゴリズムでは、初期療法として薬物療法を設定し、続く多面的なアプローチの主幹をリハビリテーションに置き、患肢の“機能障害に対する治療”を最も優先している。神経ブロックや神経刺激療法などの“疼痛に対する治療”を並行して行うことを推奨しているが、これら“疼痛に対する治療”は“機能障害に対する治療(リハビリ)”を促進するための補助療法であるとの位置付けである。さらに、慢性疼痛患者の抑うつ状態、不安、怒り感情など心理社会的要因が疼痛に随伴する問題行動(疼痛顕示行動)に関連していることから、リハビリや疼痛に対する治療に並行して“心理面に対する治療”も同時に行うことが推奨されている。これらの治療を単独の疼痛診療を専門とする医療職者が行うこともあるが、患者の生物心理社会的問題が複雑であれば、複数の異なる専門領域を持つ医療者が連携して集学的に展開するチーム医療を実践する必要がある。複数

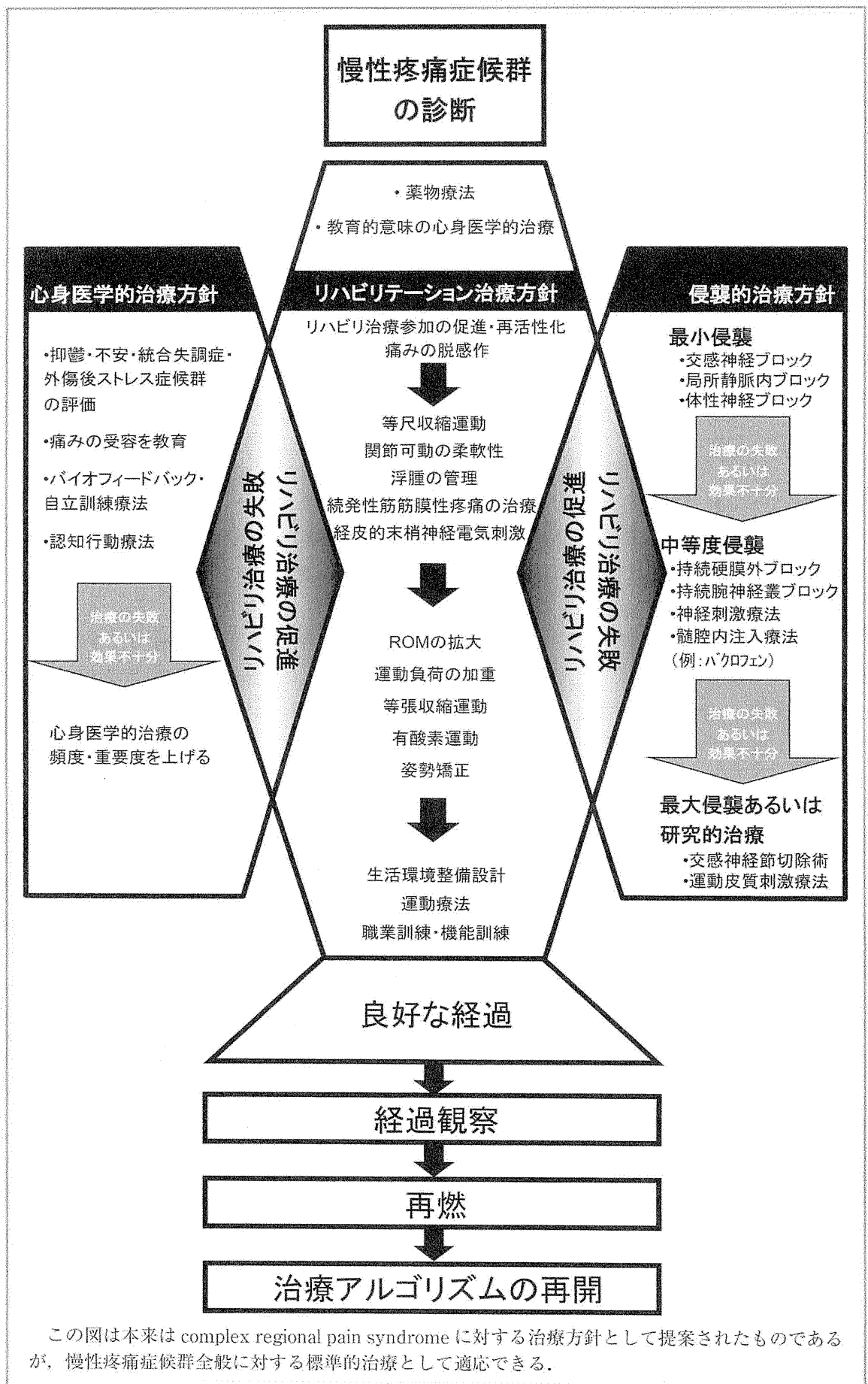


図3 慢性疼痛症候群に対する標準的治療の模式図 (文献7より改変して引用)

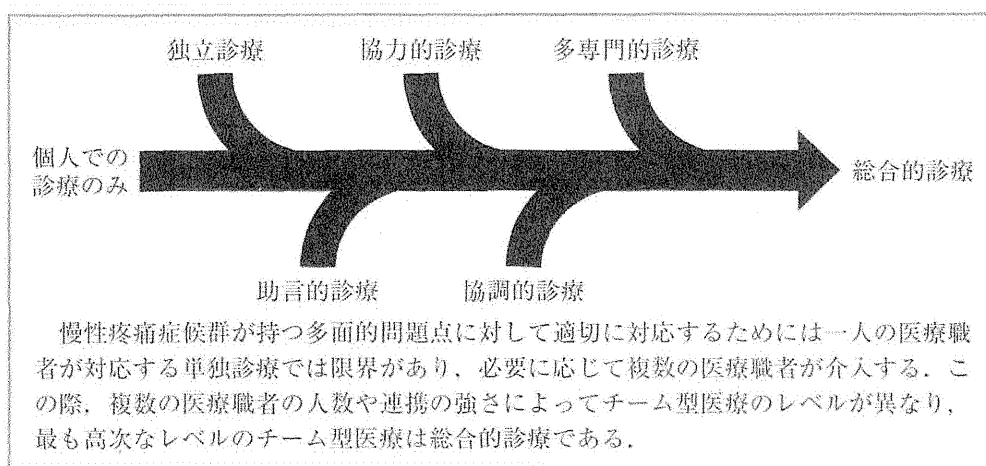


図4 慢性疼痛症候群に対する集学的治療の形態 (文献8より改変して引用)

の医療職者が連携する程度はさまざまで、慢性疼痛患者の重症度に応じてその意義や方法は異なる(図4)<sup>8)</sup>。

●**独立診療** (parallel practice)：異なる専門領域を持つ複数の医療職者が個々の診療スペースで自分の担当領域だけを独立して診療する。

●**助言的診療** (consultative practice)：ある医療職者が自身が専門とする領域以外の問題点に対して、別の医療職者に助言を求めることで単独で対応する。

●**協力的診療** (collaborative practice)：各々の症例の必要性に応じて複数の医療職者が情報共有を行って診療する。チーム医療の最も原始的な連携である。

●**協調的診療** (coordinated practice)：複数の医療職者が互いの診療内容に配慮して診療する。

●**多専門的診療** (multidisciplinary practice)：慢性疼痛患者が抱える複雑な生物心理社会的問題点に対して、医師・看護師・理学/作業療法士など多岐にわたる医療職者が専門領域に関する治療を行う。個々の医療職者が独自の治療目標を設定する。

●**総合的診療** (interdisciplinary practice)：多岐にわたる医療職者が一つの診療ユニットに集結し、互いの診療内容について理解し有機的に連携しつつ、個々の専門領域に関する治療を行う。チーム医療として最も高次の連携である。

総合的チーム医療の実践は、患者評価の段階から開始することが望ましい。一人の医療職者だけ

で評価を行うよりも複数の医療職者がダブルチェック(場合によってはトリプルチェック)する、あるいは各医療職者が専門としている分野の評価(例：整形外科医が外傷歴から解剖学的な神経損傷の妥当性を判断する、神経内科医が電気生理学的検査を行うなど)を個別に担当することによって診断精度の向上が期待できる。ただし各医療職者は、患者から得られた所見を自身が専門とする分野の一般的な臨床知見と照らし合わせて判断するため、異なる医療職者間で意見が相違することがある。そのような場合を想定して、医療連携を行う際には、あらかじめ一人の医療職者が総括する役目を担うようにしておく。総合的チーム医療を実践する際に、個々の医療職者が治療の目標を漫然と「疼痛の消失」と設定してしまうと満足な治療効果を得ることが難しくなり、疼痛に対する不安や苦悩(suffering)を強め疼痛顕示行動(ドクターショッピングを繰り返したり、疼痛の重篤度をアピールするために過剰に患部をかばい日常生活活動度を著しく低下させたりするような病的な行動)を悪化させてしまう。このような疼痛顕示行動を回避するためにも、それぞれの専門分野について治療開始前にベースラインとしての患者の状態を評価し治療効果判定の基準とし、まず患者の努力によって達成可能な初期目標を設定し段階的に治療目標を高めていくことが重要である。初期目標の設定に際しては、他の医療職者が用いる評価方法をチームに所属する全員が理解し議論できなければならない。医療連携を統括する立場



の医療職者は、それぞれの専門分野毎に得られた評価をすり合わせることによって情報を共有し、俯瞰的な治療計画を作成する。

治療の初期目標および俯瞰的治療計画は、生物心理社会的モデルに基づいて、①疼痛強度の緩和と、②ADLの向上の2つの視点から設定する。この2つの治療目標は独立して治療効果が得られるわけではなく、相乗的に作用し合うため、両方を治療対象とする重要性を医療職者全員が理解しておかねばならない<sup>9)</sup>。

①の疼痛の緩和に対する治療の初期療法は薬物療法である。その際、薬物療法で予想される効果・副作用を十分に教育し、患者の自己判断で服薬量を増減したりしないように服薬コンプライアンスを高めなければならない。チーム医療の際には、薬物療法を行う医療職者同士が緊密に連絡を取り合い、相乗的な効果・副作用が現れる薬剤の使用には厳に注意を要する（例：麻酔科医が抗痙攣薬を投与し精神科医が同時に抗うつ薬を投与すると、治療効果の判定が困難となるだけでなく、服薬初期には眠気・ふらつきが強く転倒のリスクがある）。さらに薬物療法に関わる医療職者がその目標を疼痛緩和だけに設定すると、患者は薬物療法の実践に固執し、偽薬物依存 pseudoaddiction（心理的高揚感を得ることを目的に薬物を摂取する薬物依存 addiction とは異なり、痛みから解放されることを目的に執拗に薬物を求めること）<sup>10)</sup>と呼ばれる病的な行動を繰り返してしまう。薬物療法は一義的に疼痛緩和のみを目的としているのではなく、不眠や抑うつ気分、食思低下など疼痛に随伴する諸症状の緩和も目標としていることを説明し、これにより、治療によって副作用が出現しても患者は前向きに受け止めることができる。ここで示した疼痛緩和に関わる問題点は、薬物療法に限らずすべての治療法に共通する問題である。したがって、それぞれの医療職者が担当する治療法について pseudoaddiction を回避し治療コンプライアンスを高めなければならない。

②のADLの向上のためには、痛みが組織傷害に伴うという認識（急性痛モデル）から、有意義な日常生活を過ごすために治療が必要であると認

識させる問題解決型の“痛みとの付き合い方”を教育しなければならない。このことを踏まえて日常生活活動度の初期目標を設定する。具体的には、現在の身体機能で行える運動や日常生活動作を繰り返すことを目標に設定し、それらが徐々に達成されるにつれて、日常生活動作に即した新しい行動内容を治療目標に追加していく。実現可能な目標を常に立案することが治療の継続のためには重要であり、段階的に運動内容の負荷を上げていくことが望ましい。その際、日常生活活動度の向上に携わるリハビリ関連医療職者だけでなく他の医療職者も、患者が新しい運動能力を獲得できたことを患者自身に適宜教示し、患者が自己効力感（自分自身の問題処理能力に対する自信）を得られるように留意する<sup>11)</sup>。

日常生活活動度の最終治療目標は、病院で受けるリハビリ内容を患者が日常生活内で実践しADLを拡大させることである。このような日常生活活動度の向上のためには、患者に長期的な視点で生活様式の変化を受け入れさせなければならず、患者の意欲と自助努力に依存する。したがって、そのような患者の意欲を医療職者が正当に評価し、患者の意欲が持続するように支持していかねばならない<sup>12~14)</sup>。神経障害性疼痛のように神経系の解剖学的・生理学的変化を伴う病態では、慢性的に遷延する疼痛に対する認識の誤りだけが疼痛の原因でないことは明白であるが、臨床的には疼痛顕示行動の増強のように疼痛に伴う行動規範の認識が歪曲されていることが少なくない。よって、神経障害性疼痛のような身体的障害が明白な慢性疼痛症候群に対しても、心理面に配慮した治療（あるいは専門医療職者が診療に参加すること）を、神経系の解剖学的・生理学的変化に対する治療と同時に実践することによってこれらの治療効果を高め、患者のADLおよびQOL向上に寄与する地固め療法的な位置付けであると考えられる<sup>15)</sup>。

患者に対する介入だけでなく、総合的チーム医療では、患者周囲の人々（主に家族）にも「痛みとは？慢性疼痛症候群とは何か？」、「治療のために何をすべきか？何をすべきでないか？」、「患

者に対してどのように接するべきであるか?」を教育し、診療チームの一員として可能な限り治療に参加させることによって、患者の疼痛緩和やADLおよびQOLの向上が促進される。例えば、患者の家族を診療チームの一員として教育し、家族が積極的に患者に対して“治療者”として働きかけることによって、神経損傷に伴う麻痺肢のCRPS発症を回避できたことが報告されている<sup>16)</sup>。治療が成功する(あるいは良い方向に向かう)ならば、難治性疼痛患者を抱えながら生活することで感じている心理的ストレスを軽減することができ、患者だけでなく患者周囲の人々にとっても有益であることを説明すると、患者周囲の人々が診療チームの一員として行動する動機付けとなる。

## おわりに

慢性疼痛症候群の病態は複雑で、さらにその疼痛を修飾する因子も多岐にわたる。複数の異なる専門領域の医療職者が連携して治療を行い、日毎に変化する疼痛に対してその時々で必要な治療法を組み合わせることで相乗効果が得られる<sup>17)</sup>。従来の治療で得られる身体活動の改善度が約35%とされるのに対して、このような理想的なチーム医療介入では約65%の改善が期待でき復職率も68%と高い(従来の治療では38%)。痛みに対する効果だけに注目すると、従来からの治療では4%の軽減率に対してチーム医療でも約32%と高くない。これらのことを総合的に判断すると、集学的なチーム医療によって実践される患者の心理面への教育効果が重要であると考えられる(森本温子, 吉本隆彦, 牛田享宏: 運動器痛のマネジメントにおけるインターディシプリナリーアプローチ, 国際疼痛学会世界運動器痛年 <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GlobalYearAgainstPain/20092010MusculoskeletalPain/FactSheets/default.htm>)。このような慢性疼痛症候群に対する標準的治療としての集学的なチーム医療の成功のためには、共通の治療目標を設定し、さらに他の医療職者が担当する治療目標も理解し、それに対する配慮も必要である。決して自身

の専門分野の結果だけを求めるような態度をとってはいけない。医療連携に関わる医療職者全員が共通の治療目標の達成に向けて診療をしなければ、患者は集学的な治療を受けることに疑問を持ち、患者にとって都合の良い治療にのみ固執してしまう危険性があることを銘記する必要がある。

## 文 献

- 1) Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain. IASP Press, Seattle, 1994
- 2) Meyer-Rosberg K et al: Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 5: 379–389, 2001
- 3) O'Connor AB: Neuropathic pain: Quality-of-life, impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 27: 95–112, 2009
- 4) The American Society of Anesthesiologists Task Force: Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology* 112: 810–833, 2011
- 5) Waddell G, Burton AK: Concepts of rehabilitation for the management of low back pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 19: 655–670, 2005
- 6) Revicki DA, Ehreth JL: Health-related quality-of-life assessment and planning for the pharmaceutical industry. *Clin Ther* 19: 1101–1115, 1997
- 7) Stanton-Hicks MD et al: An update interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of and expert panel. *Pain Practice* 2: 1–16, 2002
- 8) Boon H et al: From parallel practice to integrative health care: a conceptual framework. *BMC Health Service Research* 4: 15, 2004
- 9) Wittink H, Carr DB: Outcomes and effective pain treatment. *Pain Clinical Updates* 16: 1–4, 2008
- 10) Weissman D, Haddox J: Opioid pseudoaddiction: an iatrogenic syndrome. *Pain* 36: 363–366, 1989
- 11) 住谷昌彦, 柴田政彦: 心理療法—心理面への配慮. 神経障害性疼痛診療ガイド(小川節郎編), 110–114. 南山堂, 2010
- 12) Kerns RD et al: Readiness to adopt a self-management approach to chronic pain: the Pain Stages of Change Questionnaire (PSOCQ). *Pain* 72: 227–234, 1997
- 13) Kerns RD, Rosenberg R: Predicting responses

- to self-management treatments for chronic pain : application of the pain stages of change model. *Pain* 84 : 49-55, 2000
- 14) Jensen MP et al : Further evaluation of the pain stages of change questionnaire : is the transtheoretical model of change useful for patients with chronic pain? *Pain* 86 : 255-264, 2000
- 15) Haythornthwaite JA : Clinical trials studying pharmacotherapy and psychological treatments alone and together. *Neurology* 65 : S20-31, 2005
- 16) Braus DF et al : The shoulder-hand syndrome after stroke : a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 36 : 728-733, 1994
- 17) Flor H et al : Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers : a meta-analysis. *Pain* 49 : 221-230, 1992
- 18) 住谷昌彦・他 : 痛みの量的評価と質的評価. 脊椎脊髄ジャーナル 24(5) : 354-360, 2011



### 日本離床研究会主催 教育講座

< 2日間集中講座 急性期リハビリテーションにおける臨床評価のポイント >

日時 : 7月23日(土) 14:30~19:30

24日(日) 9:40~16:15

会場 : ポートメッセ名古屋 (愛知県)

講師 : 梶川元 他 日本離床研究会講師陣

受講費 : 2日間 19,800円 (税込)

内容 : ベッドサイドで必要となる臨床検査, 薬剤, 周辺機器の知識を臨床家が指導する即戦力養成講習会

1. 病棟で必要な心機能・循環動態の基礎評価
2. 血液生化学データ~栄養・電解質バランスの評価
3. 病棟で使用されている薬剤 系統別ポイント講座
4. 体水分 IN OUT Balance にまつわる臨床判断の仕方
5. 血液ガスデータの読み方 酸塩基平衡と臨床症状
6. 胸部部 X線単純撮影の基本的な画像評価の仕方

< シリーズ「人工呼吸器」人工呼吸器装着時の呼吸ケアと早期離床の実際~理論編~ >

日時 : 7月23日(土) 14:30~19:00

24日(日) 9:40~16:10

会場 : 新小倉ビル (福岡県北九州市)

講師 : 梶川元 他 日本離床研究会講師陣

受講費 : 2日間 17,800円 (税込)

内容 : 人工呼吸器装着患者の, スグ臨床で活用できるケアのポイントとリスク管理を徹底して学びます。

1. 人工呼吸器の仕組みと基礎を学ぼう!
2. なぜ人工呼吸管理になったのか? 装着が必要となる病態を学ぶ
3. 症例形式で学ぶ! 人工呼吸器管理に必要なパラメータの読み方
4. ウィーニング困難例から考える成功の鍵
5. 人工呼吸器装着患者の評価・フィジカルアセスメント
6. 離床時におこりうるトラブル対応のすべて
7. 人工呼吸器装着患者における早期離床の実際

申込み : ホームページよりオンラインで申込み

HP : <http://www.rishou.org/>

問合せ : 日本離床研究会事務局

TEL 03-3350-0526

# MEDICAMENT NEWS

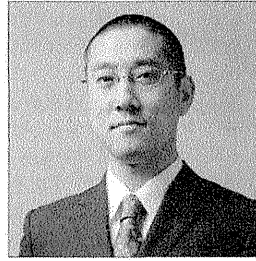
第2059号 2011年8月5日 金曜日

発行所  
株式会社 ライフ・サイエンス  
発行人/市原 敬之  
〒150-0001  
東京都渋谷区神宮前5-53-67コスモス青山  
Medicament News 編集部  
(電話)03-3407-8952(直通)  
03-3407-8963(代表)  
ISSN 1347-3204  
購読料/1カ年 10,440円(税込)  
(毎月3回5・15・25日発行)

## 特集＝がんサポーターケアの話題

### ■ がん性疼痛 ■

● がん性疼痛の病態生理 ● 早期からのがん性疼痛治療の重要性



東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

すみたに まさひこ やまだ よしつぐ  
住谷 昌彦(助教) 写真一, 山田 芳嗣(教授)

## INTRODUCTION

1986年にWHO(世界保健機関)が発行したがん性疼痛治療ガイドライン「がんの痛みからの解放」に基づき、終末期がん性疼痛治療が普及し、その質は飛躍的に向上した。疼痛はQuality of Life (QOL)の重大な障害因子であるため、がん性疼痛治療の成功はがん患者のQOLを大きく改善することができた<sup>1)</sup>。WHOのガイドラインにおける緩和ケアとは「死亡するまでの期間をがん患者が出来る限り活動的に過ごせることを支持する」、「がん患者を抱える家族が、患者の病(死亡)を受け入れることを支持する」などが定義されていたため、1980年代の緩和ケアの提供は終末期がん患者に限られていた。しかし、1986年当初から提唱している通り、「緩和ケアは疾患(がん)の治療初期から導入されるべき」であり、国際的にはがん根治の治療期からの緩和ケア導入が進み、がん治療に伴う痛みなどの不快な症状に対して緩和ケア的に対処することによってがん患者の生命予後が延長し、がん治療中のQOLの低下が予防できることが示された<sup>2)</sup>。本邦では「緩和ケア＝終末期医療」とい

う考えが根強いが、がん性疼痛にはA)がん終末の痛みとB)がん治療期の痛みの総称であることが提唱されており、本稿でもこの概念を基盤として、痛みの病態生理に応じた治療法について概説する。

### 1 がん性疼痛の病態生理

#### 1. 侵害受容性(炎症性)疼痛＝がん内臓痛

末梢組織中に存在する末梢神経終末上の侵害受容器が興奮した際に起こる疼痛を侵害受容性疼痛という。内臓を主とするがんの組織浸潤では、組織破壊と炎症による侵害受容器の興奮が惹起されて、炎症性疼痛の要素を含む侵害受容性疼痛が発現する。がん終末期患者の80%以上ががん内臓痛を主体とした侵害受容性疼痛を感じているとされており、このような侵害受容性/炎症性疼痛に対する薬物療法では、痛みが軽度であれば非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)や選択的COX-2阻害薬、アセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を用いて治療を開始し、中等度の痛みには弱オピオイド鎮痛薬を併用、そして高度のがん性疼痛に対しては強オピオイド鎮痛薬に切り替え

ることを推奨する3段階除痛ラダー(3-step analgesic ladder)が提案されている。これまで本邦では、第2ステップで用いられる弱オピオイド鎮痛薬はオピオイド受容体の部分作動薬(拮抗性オピオイド鎮痛薬)が主で、続く

第3ステップで導入される強オピオイド鎮痛薬の効果を阻害する懸念があったが、最近オピオイド受容体の完全作動薬であるトラマドール経口剤が承認販売されるようになった。さらに、トラマドールはオピオイド鎮痛薬としての作用だけでなく、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害(SNRI)作用も持つことから抗うつ効果の付加価値も期待できる可能性が示唆されている。第2、3ステップでのオピオイドの使用にあたっては、①可能な限り経口投与、②定期的に使用する、③段階的に使用する、④患者毎に投与量を設定する、⑤きめ細かい対応をする——ことが5原則として挙げられている。最近では、 $\mu$ オピオイド受容体等に関する遺伝子多型によってがん内臓痛を管理するオピオイド鎮痛薬の必要量が2倍以上異なることも明らかにさ

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本紙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, FAX03-3513-6979, e-mail info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

れており、侵害受容性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用にあたっては、患者毎に鎮痛必要量を十分に用いることが必要である。ただし、患者の疼痛治療に対する満足度は鎮痛効果だけでなく、オピオイド鎮痛薬による副作用(主に悪心・嘔吐、便秘、眠気)とのバランスに規定される。したがって、オピオイド治療を開始するには十分な副作用対策を併用するようにしている。

## 2. 神経障害性疼痛=がんの神経組織への浸潤による疼痛や化学療法誘発性神経障害性疼痛

神経障害性疼痛は“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義され、がん関連の神経障害性疼痛としてはパンコースト腫瘍(肺がん)による腕神経叢浸潤や脊髄転移による脊髄障害、さらに化学療法誘発性末梢神経障害などが該当する。神経障害性疼痛の病態は、末梢神経終末の興奮が惹起する侵害受容性(炎症性)疼痛とは明らかに異なり、全がん患者のうち30%が神経障害性疼痛を有するとされているが、概して疼痛強度が高く、薬物治療に抵抗性であることが多いという特徴を持っている。侵害受容性疼痛の治療に一般的に用いられるNSAIDsやCOX-2選択的阻害薬は神経障害性疼痛には基本的に無効であり、その一方で、侵害受容性疼痛に対してほとんど鎮痛作用を示さない抗うつ薬や抗痙攣薬の投与が奏効することがある。国際疼痛学会をはじめとして日常診療に即した非がん性神経障害性疼痛に対する薬物療法の治療指針<sup>2)</sup>が提案されており、第1選択薬として三環系抗うつ薬あるいはプレガバリン/ガバペンチンのいずれかを投与し、無効な場合はもう一方の薬剤を投与する。両剤の有効性が十分でなければ抗うつ薬SNRI(本邦ではデロキシセチンのみが該当する)に切り替え、さらに治療抵抗性であれば強オピオイド鎮痛薬あるいはトラマドールを投与するという段階的な治療アルゴリズムが提唱されている。本邦の臨床現場では、神経障害性疼痛はオピオイド鎮痛薬に抵抗性であるという考え方が根強く残っ

ているように見受けられるが、神経障害性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果は、侵害受容性疼痛と異なり、用量依存性を示さないことがある。このことが「神経障害性疼痛=オピオイド鎮痛薬抵抗性」という考え方につながる一因になっていると考えられる。強オピオイド鎮痛薬の中でもオキシコドンは神経障害性疼痛に対しても用量依存性の鎮痛効果が期待でき、さらにプレガバリン/ガバペンチンとの併用で相乗的に強力な鎮痛効果を示す<sup>3)</sup>。さらには、プレガバリン/ガバペンチンをオピオイド鎮痛薬と併用することによって嘔気・嘔吐の発現を抑制できることから<sup>4)</sup>、我々はがんの神経組織への浸潤によって発症した神経障害性疼痛には、第一選択薬としてオピオイド鎮痛薬とプレガバリンを併用し、両薬剤を十分な鎮痛効果が得られるまで増量している。

ただし、強オピオイド鎮痛薬を化学療法誘発性神経障害性疼痛のように根治的治療期の患者、すなわち良好な生命予後が期待できる患者に長期間使用する際には、乱用・嗜癖の問題を避けるための十分な観察と注意が必要である。神経系を含めた身体の傷害に伴う疼痛が持続的に存在する状況下ではオピオイド鎮痛薬に対する乱用・嗜癖は基本的に形成されないことが明らかにされており、過剰に心配する必要はないが、疼痛は不快な身体感覚的経験であると同時に情動的経験でもあるため、化学療法など根治的治療を終了してから一定期間を経過した患者の痛みの訴えが実際に身体の傷害、特に神経の損傷に関連しているかどうかには常に配慮しなければならない。このようながん治療期の神経障害性疼痛に対しても我々はオピオイド鎮痛薬とプレガバリンを併用しているが、がん終末期侵害受容性疼痛(内臓痛)ではオピオイド鎮痛薬の上限を設定しないのに対して、がん治療期の神経障害性疼痛ではオピオイド鎮痛薬はモルヒネ換算100~200 mg/日を上限とすることが推奨されている<sup>5)</sup>。非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の効果には天井作用があると考え、痛みの訴えが強く

てもオピオイド鎮痛薬の使用量を制限しなければ副作用によって痛みのために低下しているQOLがさらに低下し、さらに嗜癖や依存を引き起こす可能性があることを銘記しなければならない。

## 3. その他の痛み=骨に関連したがん性疼痛

がんが骨に転移した際に起こるがん骨疼痛では、病的骨折や骨破壊に伴う骨動揺性の発現とそれに伴う持続痛だけでなく、運動時痛が特徴的である。運動時痛は離床や歩行の妨げとなり患者のActivities of Daily Living (ADL) が大きく損なわれるため徹底的な治療が必要である。しかし、骨疼痛の病態については大腿骨髄内腫瘍細胞注入モデル動物を用いて様々な研究が行われているものの、まだ十分に解明されていないのが現状である。臨床的には、がん骨転移に伴う疼痛は持続痛と運動時痛ともに内臓痛に比べて治療抵抗性であることが多く、骨疼痛の病態を骨折や骨破壊に伴う単純な侵害受容性(炎症性)疼痛と判断することはできない。骨疼痛が薬物療法抵抗性である1つの可能性として、骨転移または骨浸潤によって骨髄内および骨膜上に存在する末梢神経線維が傷害され神経障害性疼痛に準じた病態が出現することが示唆されている。オピオイド鎮痛薬の中でもオキシコドンは神経障害性疼痛に対して最も強力な鎮痛効果が期待できるが、がん骨疼痛に対しても同様である。具体的には、がん骨疼痛に対するオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用を検討した結果、安静時痛(後肢防御行動で評価)に対してはすべてのオピオイド鎮痛薬が比較的良好な用量依存性の鎮痛効果を示したが、体動時痛(後肢歩行異常で評価)に対してはモルヒネ、フェンタニルの鎮痛効果が弱い一方、オキシコドンのみが安静時痛に対する効果に準じた用量依存性の鎮痛作用を示すことが明らかにされている。

乳がんや前立腺がんに対するホルモン療法によっても骨疼痛が起こることが最近では注目されており、アロマターゼ阻害薬誘発性関節痛(AI関節痛)

と呼ばれている<sup>7)</sup>。AI関節痛は、ホルモン療法中の患者の約47%が発症し、その疼痛部位は四肢だけでなく脊椎や顎関節など全ての関節に生じうる。AI関節痛の痛みは、67%が中等度~重症であるとされ、痛みのために5~10%がホルモン療法を減量・中止せざるを得ないと報告されている<sup>8)</sup>。AI関節痛は関節レントゲン撮影を行っても骨軟骨破壊は確認できないことがほとんどで、その病態はまだ十分に解明されていない。しかし、オピオイド鎮痛薬に対する治療反応性は悪くなく、WHO 3段階除痛ラダーに則った早期からの治療介入が有用であると考えられる。

## 2 早期からのがん性疼痛治療の重要性

終末期がん性疼痛治療がヒトの尊厳を守りQOLを高める上で重要であることは言うまでもないが、冒頭で述べたように疼痛治療を含めた緩和ケアを早期から実施することによって、がん患者の生命予後が改善したというRCTの成績が報告され、緩和ケアの重要性が改めて注目されている<sup>9)</sup>。早期からの緩和ケア介入が生命予後を改善する直接的な理由は明らかにされていないが、例えば、化学療法施行時の神経障害性疼痛、口腔粘膜炎や放射線治療時の皮膚炎と皮膚潰瘍痛、AI関節痛など、根治的治療に伴う疼痛を緩和することによって治療の完遂率が向上することもその理由の1つではないかと考えられる。

終末期がん性疼痛とがん治療期の疼痛に対しては、その病態に応じて薬剤の選択基準と用量設定の原則が異なることを十分に理解した上で積極的に治療することで、患者のADLおよびQOLの向上につながり、生命予後まで改善する可能性が示されているので、早期から徹底的に取り組むことが極めて重要である。

## 文 献

- 1) Thienthong S. et al: Pain and Quality of Life of Cancer Patients: a multi-center study in Thailand. J Med Assoc Thai 89: 1120-1126.

- 2006
- 2) Temel JS. et al : Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **363** : 733-742. 2010
  - 3) Dworkin RH. et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* **132** : 237-251. 2007
  - 4) Gatti A. et al : Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain : results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* **61** : 129-137. 2008
  - 5) Tiippana EM. et al : Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systemic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* **104** : 1545-1556. 2007
  - 6) Halvorson KG. et al : Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in osteolytic and osteoblastic model of bone cancer. *Clin J Pain* **22** : 587-600. 2006
  - 7) Paice JA : Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* **152** : s84-89. 2011

## 多様な病態を示すがん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の有用性

—オキシコドンの鎮痛プロファイルを中心に—

住谷 昌彦 山田 芳嗣\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(6):977-982, June, 2011]

Clinical Efficacy of Oxycodone against Cancer-Related Pain with a Wide Variety of Pathophysiologies: Masahiko Sumitani and Yoshitsugu Yamada (Dept. of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital)

## Summary

Cancer-related pain has a wide variety of pathophysiologies. It is well known that many cancer patients suffer from visceral pain, neuropathic pain and bone pain, not only during the terminal phase but also in the active treatment phase. In general, opioids are highly effective against cancer-related pain. It is essential that opioids be selected appropriately based on the pathophysiology of pain, since the analgesic properties of opioids are not homogeneous; the sensitivities of each opioid on neuropathic pain and bone pain differ markedly. In clinical practice, it is also important that potential adverse effects of opioids are taken into account carefully. It has been demonstrated that oxycodone has favorable analgesic potency against neuropathic pain of both malignant and non-malignant origin, such as chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain; however, we should be extremely cautious so as to avoid abuse and addiction to opioids when they are prescribed in the active treatment phase. Oxycodone could be effective on refractory bone pain that has a complicated pathophysiological mechanism. Furthermore, it has been reported that oxycodone may have a superior safety profile compared to morphine. Taking these characteristics into consideration, it appears that oxycodone is suitable as a first-line medication for the management of cancer-related pain that comes in a wide variety of pathophysiologies. **Key words:** Cancer-related pain, Pathophysiology, Oxycodone, Visceral pain, Neuropathic pain, Bone pain (Received Feb. 1, 2011/Accepted Mar. 25, 2011)

**要旨** がん性疼痛の発現機序は複雑で、内臓痛、神経障害性疼痛、骨疼痛などの多様な病態を呈する。オピオイド鎮痛薬は治療薬として高い有効性を示すが、効果的な疼痛治療を行うためには疼痛の病態に応じた薬剤の選択が重要である。各種オピオイドの鎮痛プロファイルは均一ではなく、特に神経障害性疼痛と骨疼痛に対する反応性は各オピオイド間で大きく異なることが少なくない。オピオイド鎮痛薬の使用に際しては副作用への配慮も欠かすことができない。また、根治的治療期の化学療法などに伴う神経障害性疼痛の治療にオピオイド鎮痛薬を使用する場合は、乱用・嗜癖を防ぐための十分な配慮が求められる。オキシコドンは神経障害性疼痛に対する有効性のエビデンスが高く、治療抵抗性の骨疼痛に対しても鎮痛効果を期待できることに加えて、安全性プロファイルに優れているという報告も公表されているので、多様な病態を示すがん性疼痛に対するオピオイド治療の第1選択薬に適していると考えられる。

## はじめに

1986年にWHO（世界保健機関）が公表したがん性疼痛治療ガイドライン「がんの痛みからの解放」において、軽度のがん性疼痛に対しては非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）やアセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を用いて治療を開始し、中等度のがん性疼痛に対しては弱オピオイド鎮痛薬を併用、そして高度のがん性疼痛に対しては強オピオイド鎮痛薬に切り替えることを推

奨する3段階除痛ラダー（3-step analgesic ladder）が提案された。この除痛ラダーに準じた治療法の普及によって、がん性疼痛治療の質は飛躍的に向上した<sup>1)</sup>。さらに、疼痛はquality of life（QOL）の重大な阻害因子であるため、がん性疼痛治療の成功はがん患者のQOLを大きく改善することができる<sup>2)</sup>。しかし、WHOの提唱した除痛ラダーは主に侵害受容性疼痛、特に内臓痛を対象としており、疼痛の病態に応じた鎮痛薬の選択については十分に議論されていない。そこで本稿では、内臓痛、神経障

\* 東京大学医学部附属病院・麻酔科・痛みセンター

害性疼痛，骨疼痛など多様な病態を呈するがん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の有用性について，特にオキシコドンに着目して概説する。

## I. 内臓痛 (visceral pain)

**症例 1:** 50 歳代，男性。上腹部痛，胸背部痛を主訴に受診し，原発不明癌による多発内臓転移によるがん性内臓痛と診断された。ジクロフェナク坐剤とロキソプロフェンでは鎮痛効果が不十分なため麻酔科ペインクリニック外来を受診し，オキシコドン徐放錠 5 mg (就寝前内服) に加え，悪心・嘔吐対策としてプロクロラペラジン 15 mg/日 (毎食後分服)，便秘対策としてセンノシド 12 mg 1 錠 (頓用) を開始し，オキシコドン徐放錠を 20 mg/日 (朝食後と夕食後に分服) まで 1 週間かけて漸増したところ疼痛はほぼ緩解した。

末梢組織中に存在する末梢神経終末上の侵害受容器が興奮した際に起こる疼痛を侵害受容性疼痛という。内臓を主とするがんの組織浸潤では，組織破壊と炎症による侵害受容性の興奮が惹起されて，炎症性疼痛の要素を含む侵害受容性疼痛が発現する。このような内臓痛に対してオピオイド鎮痛薬は中枢神経系 (脊髄・脳幹) で強力な鎮痛作用を示し，用量依存性の鎮痛効果が得られる。オキシコドンなどの強オピオイド鎮痛薬は侵害受容性疼痛に対して天井効果 (ある一定の薬物量で鎮痛効果が制限されてしまうこと) がないため，3 段階除痛ラダーでは高度のがん性疼痛に対する第 3 段階の治療薬として，疼痛が緩和する必要量を十分に使用することが推奨されている。また，中等度の内臓痛 (侵害受容性/炎症性疼痛) に対しては低用量の強オピオイド鎮痛薬を用いることによって除痛ラダーの第 2 段階からの使用が可能である。

ただし，ここで注意を要するのは患者の疼痛治療に対する満足度は鎮痛効果と副作用発現のバランスに規定されることである。したがって，オピオイド治療を開始するには十分な副作用対策が必要である。オピオイド鎮痛薬の副作用は，悪心・嘔吐，便秘，眠気が主なものである。十分な副作用対策を行うことでオピオイド鎮痛薬の副作用発現を抑えることができるが<sup>3)</sup>，オピオイド鎮痛薬の投与を開始した直後は慎重な副作用のモニタリングが必要である。

安全性プロファイルに優れたオピオイド鎮痛薬の選択を考慮することも重要である。強オピオイド鎮痛薬のなかでもオキシコドンは，モルヒネと比べて悪心・嘔吐の他，搔痒や幻覚の副作用が少ないという臨床報告があり<sup>4-6)</sup>，さらにオキシコドン徐放錠には 5 mg という低規格の製剤があるので，オピオイドの開始薬として安全に

使用することができると考えられている。したがって，3 段階除痛ラダーの第 2 段階に相当する中等度の内臓痛に対して，オキシコドン徐放錠を低用量から開始することが可能であり，疼痛が増強した場合は，必要量まで増量することで第 3 段階まで継続的に使用できる。

## II. がん関連の神経障害性疼痛 (cancer-related neuropathic pain)

**症例 2:** 60 歳代，男性。右胸部痛と左下肢の電撃痛を主訴に受診し，右下葉肺癌と第 5 腰椎椎体転移と診断された。腰部 MRI では第 5 腰椎椎体から左椎弓にかけて転移性腫瘍が存在し，第 4 腰部脊髄神経根が圧迫・浸潤されていた。麻酔科ペインクリニック外来を受診し第 4 腰椎神経根ブロックを実施したが鎮痛効果は数時間しか続かず，同時に開始したオキシコドン徐放錠とガバペンチンを漸増させ，4 週間後にはオキシコドン徐放錠 30 mg/日，ガバペンチン 1,200 mg/日の定期内服に加え，オキシコドン速放散 5 mg を疼痛増強時に頓用することによって胸部痛，下肢痛ともに visual analogue scale (VAS)=2 まで改善した (図 1)。

**症例 3:** 50 歳代，男性。悪性リンパ腫の腰部クモ膜下浸潤に伴う両下肢の運動麻痺，および高度の灼熱痛とピリピリとした痺れと痛みに対して麻酔科ペインクリニック外来を紹介受診し，オキシコドン徐放錠 60 mg/日，ガバペンチン 1,600 mg/日の内服に加え，オキシコドン速放散 10 mg のレスキュードーズを間欠的に服用することで下肢痛は VAS=3 まで改善した。

**症例 4:** 60 歳代，男性。8 年前に精巣癌に対してシスプラチン，イホスファミド，エトポシドによる化学療法の開始直後から四肢末端の glove & stocking パターンの化学療法誘発末梢神経障害を発症し，皮膚の内側から大量の針で刺されているような高度の持続痛が継続していた。麻酔科ペインクリニック外来を受診し，オキシコドン徐放錠 60 mg/日，ガバペンチン 1,600 mg/日，脊髄刺激療法を併用し VAS=3~4 まで低下した。さらに，デュロキセチン 40 mg/日を追加することによって VAS=0~1 まで改善した。

神経障害性疼痛は“体性感覚系に対する損傷や疾患によって直接的に引き起こされる疼痛”と定義され<sup>7)</sup>，がん関連の神経障害性疼痛としてはパンコースト腫瘍 (肺癌) による腕神経叢浸潤や脊椎転移による脊髄障害，さらに化学療法誘発末梢神経障害などが該当する。神経障害性疼痛の病態は，末梢神経終末の興奮が惹起する侵害



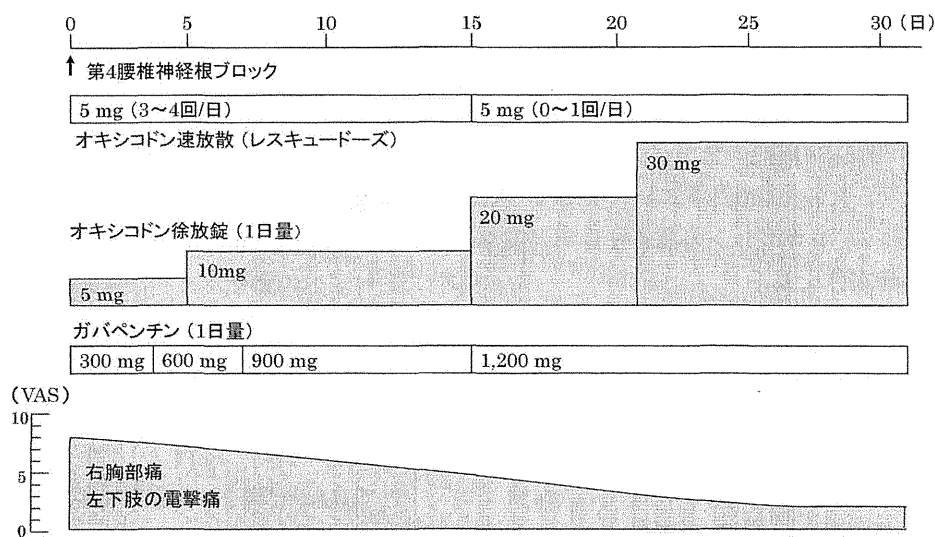


図1 右下葉肺癌・第5腰椎椎体転移例(症例2)の疼痛治療の経過

受容性疼痛や炎症性疼痛とは明らかに異なり、概して疼痛強度が高く、薬物治療に抵抗性であることが多いという特徴をもっている。侵害受容性疼痛や炎症性疼痛の治療に一般的に用いられるNSAIDsやCOX-2選択的阻害薬は神経障害性疼痛には基本的に無効であり、その一方、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛に対してほとんど鎮痛作用を示さない抗うつ薬や抗痙攣薬の投与が奏効することがある。

神経障害性疼痛に対する薬物治療の有効性は無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)の結果によって判定され、その有効性の度合い(どの程度有効か)は複数のRCTに基づくNNT(number needed to treat: 何人の患者を治療すれば1人の患者で50%以上の疼痛軽減が得られるか=1人の患者で疼痛が50%軽減する確率)によって定量化される。薬物治療の有効性については、副作用と認容性に対する評価も必要であり、その評価指標となるのがNNH(number needed to harm: 何人の患者を治療した時に臨床問題となるような副作用を発症する1人の患者が出現するか)である。NNTとNNHの両方を総合的に判断して、海外では国際疼痛学会や欧州神経学会などによる日常診療に即した神経障害性疼痛に対する薬物療法の治療指針<sup>8,9)</sup>が提案されている。各治療指針の内容は類似しており、第1選択薬として三環系抗うつ薬あるいはガバペンチン/プレガバリンのいずれかを投与し、無効な場合はもう一方の薬剤を投与する。両剤の有効性が十分でなければセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(注:本邦ではデュロキセチンのみが該当する)に切り替え、さらに治療抵抗性であれば強オピオイド鎮痛薬あるいはトラマドールを投与するという段階的な治療アルゴリズムが提唱されている<sup>10)</sup>。がん関連の神経障害性疼痛も非がん性神経障害性

疼痛と病態が共通しており、その薬物治療の効果は相互参照可能な場合が多いとされる<sup>11)</sup>。

ここで注意を要する点は、がん関連の神経障害性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬およびトラマドールの扱いである。非がん性神経障害性疼痛では疼痛が数年以上の長期間にわたって遷延する可能性があるため、非がん性神経障害性疼痛の治療にオピオイド鎮痛薬を使用する場合は、副作用を最小限に抑えるために第3または第4選択薬とすることが推奨されている<sup>8)</sup>。しかし、有効性だけに注目すると強オピオイド鎮痛薬のNNTは2~3と優れており、神経障害性疼痛に対して最も高い有効性が期待できる薬剤の一つである<sup>12)</sup>。したがって、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛と混在することが多いがん関連の神経障害性疼痛に対しては、オピオイド鎮痛薬を第1選択薬の一つとして考慮することが推奨されている<sup>8)</sup>。

臨床の現場では、神経障害性疼痛はオピオイド鎮痛薬に抵抗性であるという考え方が根強く残っているように見受けられるが、侵害受容性疼痛や炎症性疼痛と異なり、神経障害性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の鎮痛効果は用量依存性を示さないことがあり、この現象が「神経障害性疼痛=オピオイド鎮痛薬抵抗性」という考え方につながる一因になっている。このような認識は、主に長年にわたるモルヒネの臨床使用の経験から導かれたものであり、基礎研究の領域ではモルヒネの活性代謝物M-6-Gが神経障害性疼痛に対する鎮痛作用減弱に関与している可能性も示唆されている<sup>13)</sup>。一方、同じ基礎研究の成績では、オキシコドンは神経障害性疼痛に対しても強力な鎮痛作用をもつことが示されている<sup>13)</sup>。さらに、オキシコドンはガバペンチンまたはプレガバリンとの併用で相乗的な鎮痛効果の増強を示すという臨床試験も報告されており<sup>14,15)</sup>、われわれは症例2~4で提示しているよう

に、がん関連の神経障害性疼痛に対してはオキシコドンとガバペンチンまたはプレガバリンを必ず併用するようにしている。オキシコドンとガバペンチン/プレガバリンを併用することで嘔気・嘔吐の発現が抑制され、円滑にオキシコドンを導入できた症例も経験しているが、これにはガバペンチン/プレガバリンの抗不安作用が関与している可能性が考えられる。

ただし、強オピオイド鎮痛薬を症例4のような根治的治療期の患者、すなわち良好な生命予後が期待できる患者に長期間使用する際には、乱用・嗜癖の問題を避けるための十分な観察と注意が必要である。神経を含めた身体の傷害に伴う疼痛が持続的に存在する状況下ではオピオイド鎮痛薬に対する乱用・嗜癖が基本的に形成されないことが明らかにされている<sup>16)</sup>。しかし、疼痛は不快な身体感覚的経験であると同時に情動的経験でもあるため、化学療法など根治的治療を終了してから一定期間を経過した患者の痛みの訴えが実際に身体の傷害、特に神経の損傷に関連しているかどうかを鑑別するのは困難である。そこでわれわれは、神経の損傷に関連した疼痛を抽出するために、患者の訴える痛みの性質にフォーカスした評価を行っている。様々なパターンを示す疼痛のなかでも、神経障害性疼痛を有する患者は特異的な性質の痛みを訴えることが多い。具体的には、雷に打たれたような痛み、針で刺されるような痛み、灼け付くような痛み、氷を押しつけられているような痛み、ピリピリ・ジンジンするような痺れを伴う痛みなどと表現される疼痛が、傷害された神経の支配領域に表出する。患者がこのような性質の痛みを訴える場合は、がんに関連した身体的傷害に基づく神経障害性疼痛と判断し、経過を注意深く観察しながら強オピオイド鎮痛薬を用いた治療を行っている。根治的治療期の患者の神経障害性疼痛に対しても、オキシコドン徐放錠を第1選択のオピオイド鎮痛薬として使用している。

### Ⅲ. 骨疼痛 (bone pain)

**症例 5:** 40 歳代、女性。乳癌術後、化学療法後 2 年で頸椎転移による中等度の頸部痛が発現。腸骨転移による高度の臀部痛と股関節周囲痛も認められ、乳腺外科からモルヒネ徐放錠 50 mg/日 が処方されていたが、体動時痛の管理を目的に麻酔科ペインクリニック外来を受診した。モルヒネ徐放錠は安静時痛に対してある程度有効であったため、体動 30 分前にモルヒネ速放錠 10 mg を内服することによって床上での体動時痛は緩和したが、歩行時痛にはまったく無効であった。そこで、オキシコドン徐放錠 40 mg/日 と体動 30 分前にオキシコドン速放錠 5 mg を処方したところ、安静時痛はほぼ寛解し、体動時

痛も緩和されて歩行可能となった。

**症例 6:** 70 歳代、女性。肺癌の第 2 腰椎転移による腰痛、右側頭骨転移による側頭部痛に対して呼吸器外科でオキシコドン徐放錠 10 mg/日 とロキソプロフェンが処方されていたが疼痛コントロール不良のため、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーションを目的に麻酔科ペインクリニック外来を受診した。患者はオキシコドン徐放錠の服用開始から若干の鎮痛効果を自覚し副作用もなかったため、除痛に必要な十分量のオキシコドンが投与されていないと判断し、オキシコドン徐放錠を 2 週間かけて 80 mg/日 まで増量して疼痛はほぼ寛解した。

骨疼痛の病態については大腿骨髄内腫瘍細胞注入モデル動物を用いて様々な研究が行われているが、まだ十分に解明されていないのが現状である。臨床的には、骨疼痛は内臓痛と比べて治療抵抗性であることが多く、骨疼痛の病態を骨折や骨破壊に伴う単純な侵害受容性疼痛または炎症性疼痛と定義することはできない。骨疼痛が治療抵抗性である理由として、骨転移または骨浸潤によって骨髄内および骨膜上に存在する末梢神経線維が傷害され神経障害性疼痛に準じた病態が出現することが示唆されている<sup>17)</sup>。われわれはこの考えに基づき、強オピオイド鎮痛薬のなかでも神経障害性疼痛に対して高い有効性が期待できるオキシコドンを骨疼痛に対しても第 1 選択薬として用いている。実際、治療抵抗性の骨疼痛に対してオキシコドン (平均投与量 55 mg/日) を導入することにより、ほぼ全例で疼痛が寛解したという報告もある (ただし、放射線治療や他の鎮痛補助薬の併用を妨げるものではない)<sup>18)</sup>。

さらに、骨疼痛の特徴として、病的骨折や骨破壊に伴う骨動揺性の発現とそれに伴う体動時痛、運動時痛があげられる。体動時痛や運動時痛は離床や歩行の妨げとなり患者の ADL (activities of daily living) が大きく損なわれる。このような骨動揺性に伴う体動時痛に対するオキシコドンの有用性が、がん骨疼痛モデル動物研究によって明らかにされている。がん骨疼痛に対するオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用を検討した結果、安静時痛 (後肢防御行動で評価) に対してはすべてのオピオイド鎮痛薬が比較的良好的な用量依存性の鎮痛効果を示したが、体動時痛 (後肢歩行異常で評価) に対してはオキシコドンのみが安静時痛に対する効果に準じた用量依存性の鎮痛作用を示した (図 2)<sup>19)</sup>。

他の強オピオイド鎮痛薬に抵抗性であった骨疼痛症例をオキシコドン徐放錠に切り替えて、等力価換算量よりも低用量で疼痛緩和が得られたという報告も、オキシコ

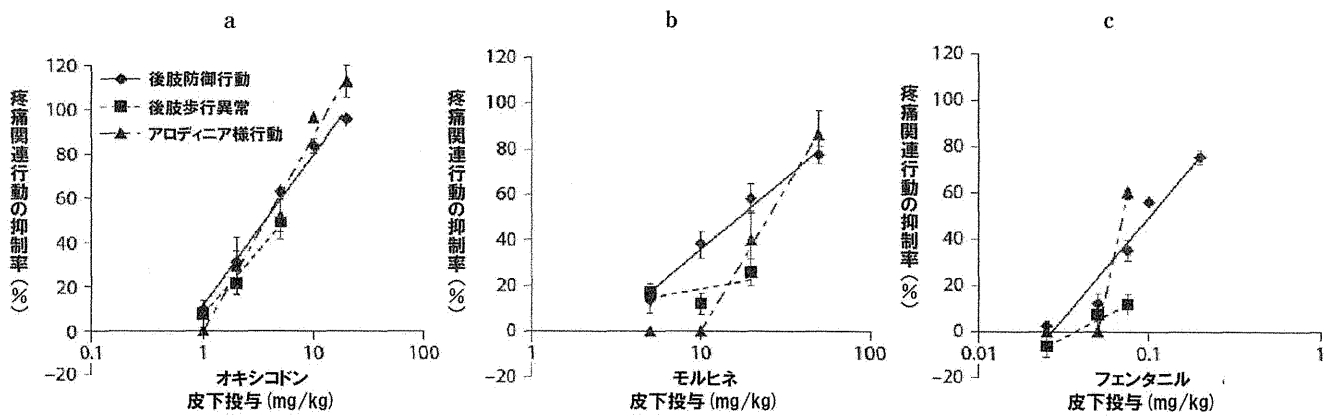


図2 骨疼痛モデルマウスにおけるオキシコドン、モルヒネ、フェンタニルの鎮痛作用（文献19より一部改変・引用）骨疼痛モデルマウスで発現した疼痛関連行動に対する強オピオイド鎮痛薬（a: オキシコドン, b: モルヒネ, c: フェンタニル）の抑制率を示している。オキシコドンは体動時痛の指標となる後肢歩行異常に対しても用量依存性に線形の鎮痛作用を示した。

※後肢防御行動→安静時痛の指標、後肢歩行異常→体動時痛の指標、アロディニア様行動→アロディニアの指標

表1 オキシコドン徐放錠へのオピオイドローテーションが有効であった骨疼痛症例（文献20より引用）

症例	患者背景	前投薬オピオイド (投与量)	オキシコドン徐放錠	
			等力価換算量	実際に疼痛緩和が得られた投与量
1	40歳代, 男性 悪性リンパ腫	経口モルヒネ (150 mg/日)	100 mg/日	40 mg/日
2	50歳代, 女性 悪性骨髄腫	フェンタニル貼付剤 (75 µg/時)	120 mg/日*	40 mg/日
3	50歳代, 女性 大腸がん	フェンタニル貼付剤 (25 µg/時)	40 mg/日*	10 mg/日
4	60歳代, 男性 肝臓がん	経口モルヒネ (360 mg/日)	240 mg/日	80 mg/日

\*. フェンタニル貼付剤と経口モルヒネの効力比を100:1に設定してオキシコドン徐放錠の等力価対応量を計算

経口モルヒネ、フェンタニル貼付剤では疼痛管理不良であった骨疼痛症例4例をオキシコドン徐放錠に切り替え、等力価換算量の25~40%の用量で疼痛緩和が得られた。

表2 がん性疼痛治療に適したオキシコドン徐放錠の特性

- 化学療法などが誘発する根治的治療期の神経障害性疼痛、多くのがん患者が経験する骨疼痛など、多様な病態を示すがん性疼痛に対して幅広い鎮痛効果を期待できる。
- 5 mg という低規格の製剤があるので、オピオイド治療の開始薬として有効、安全に使用できる。
- オキシコドンに反応する痛みであれば、疼痛が増強した場合も、必要量まで増量することで継続的な疼痛管理が可能である。

ドンが骨疼痛に対して特異的な鎮痛プロファイルをもっている可能性を示唆するものである（表1）<sup>20)</sup>。

おわりに

疼痛治療を含めた緩和医療が早期から介入することでがん患者の生命予後が改善したという RCT の成績が報告され、早期からの緩和医療の重要性が改めて注目され

ている<sup>21)</sup>。早期からの緩和医療介入が生命予後を改善する直接的な理由は明らかにされていないが、たとえば、化学療法施行時の口腔粘膜炎や放射線治療時の皮膚炎など、根治的治療に伴う疼痛を緩和することによって治療の完遂率が向上することもその理由の一つではないかと考えられる。このように、根治的治療期から、がん自体の進展が引き起こす疼痛だけでなく、がん治療に関連した疼痛も積極的に治療することは、患者の ADL および QOL の向上につながり、生命予後まで改善する可能性が示されているので、早期からの疼痛治療への取り組みは極めて重要である。さらに、がん性疼痛の治療においては、疼痛の病態に応じた治療の実践が求められる。オキシコドンは内臓痛に代表される侵害受容性疼痛や炎症性疼痛に対して有効なだけでなく、オピオイド鎮痛薬が効きにくいと考えられてきたがん関連の神経障害性疼痛や骨疼痛に対しても幅広い鎮痛効果を期待できる。また、オキシコドン徐放錠には低規格の製剤があり、中等

度の痛みの段階からオピオイド治療の開始薬として有効かつ安全に使用することができるので、臨床的に広い有用性が期待できる(表2)。

#### 文 献

- 1) Zech DFJ, Grond S, Lynch J, *et al*: Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63(1): 65-76, 1995.
- 2) Thienthong S, Pratheepawanit N, Limwattananon C, *et al*: Pain and quality of life of cancer patients: a multi-center study in Thailand. *J Med Assoc Thai* 89(8): 1120-1126, 2006.
- 3) Ishihara M, Iihara H, Okayasu S, *et al*: Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced constipation and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 18(12): 1531-1538, 2010.
- 4) Lauretti GR, Oliveira GM and Pereira NL: Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patient. *Br J Cancer* 89(11): 2027-2030, 2003.
- 5) Kalso E and Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47(5): 639-646, 1990.
- 6) Mucchi-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, *et al*: Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blinded, parallel-group study. *Eur J Pain* 2(3): 239-249, 1998.
- 7) Loeser JD and Treede RD: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137(3): 473-477, 2008.
- 8) Dworkin R H, O'Connor A B, Backonja M, *et al*: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132(3): 237-251, 2007.
- 9) Attal N, Cruccu G, Baron R, *et al*: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 17(9): 1113-e88, 2010.
- 10) 住谷昌彦, 眞下 節, 山田芳嗣: 薬物療法. 第3章2. 神経障害性疼痛診療ガイドブック(小川節郎・編), 南山堂, 東京, 2009, pp44-48.
- 11) Urch CE and Dickenson AH: Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 44(8): 1091-1096, 2008.
- 12) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, *et al*: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118(3): 289-305, 2005.
- 13) Narita M, Nakamura A, Ozaki 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* 33(5): 1097-1112, 2008.
- 14) Hanna M, O'Brien C and Wilson MC: Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 12(6): 804-809, 2008.
- 15) Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, *et al*: Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 61(3): 129-137, 2008.
- 16) 矢島義識, 成田 年, 尾崎雅彦・他: 癌性疼痛の疼痛緩和に関する研究. 癌と化学療法 32(10): 1377-1383, 2005.
- 17) Halvorson KG, Sevcik MA, Ghilardi JR, *et al*: Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in osteolytic and osteoblastic model of bone cancer. *Clin J Pain* 22(7): 587-600, 2006.
- 18) Hara S: Opioids for metastatic bone pain. *Oncology* 74 (suppl 1): 52-54, 2008.
- 19) Minami K, Hasegawa M, Ito H, *et al*: Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. *J Pharmacol Sci* 111: 60-72, 2008.
- 20) 有賀悦子: オキシコドン. ペインクリニック 29(7): 877-888, 2008.
- 21) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al*: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363(8): 733-742, 2010.