

- Pharmacogenet Genomics 18: 927-936, 2008
- 5 Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci* 26: 311-317, 2005
- 6 Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, Yano R, Sora I, Niki H. Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: is the GIRK channel one of the keys? *Neurosci Res* 44: 121-131, 2002
- 7 Han W, Kasai S, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Intracisternal A-particle element in the 3' noncoding region of the mu-opioid receptor gene in CXBK mice: a new genetic mechanism underlying differences in opioid sensitivity. *Pharmacogenet Genomics* 16: 451-460, 2006
- 8 Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T, Niki H, Yano R. Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res* 38: 111-114, 2000
- 9 Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, Niki H, Yano R, Yoshioka T, Kumanishi T. Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels. *Nat Neurosci* 2: 1091-1097, 1999
- 10 有田 菜子, 井関 雅子, 佐伯 茂, 加藤 純, 梶 圭一, 小川 鎮郎, 並木 昭義, 花園 一雄. 痛みの客観的測定法: Pain Vision. *くまもと大学医学部* 29: 115-122, 2008
- 11 Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 136: 21-29, 2008
- 12 LaCroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in Genetic Studies of Pain and Analgesia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 49: 97-121, 2009
- 13 Kasai S, Hayashida M, Sora I, Ikeda K. Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 377: 269-281, 2008
- 14 Fukuda K, Hayashida M, Ide S, Saita N, Kokita Y, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Nagashima M, Tagami M, Komatsu H, Sora I, Koga H, Kaneko Y, Ikeda K. Association between OPRM1 gene polymorphisms

and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* in press

- 15 Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, Katoh R, Tagami M, Ide S, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Komatsu H, Sora I, Fukuda K, Koga H, Hanaoka K, Ikeda K. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 9: 1605-1616, 2008
- 16 Kobayashi D, Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K. Association between analgesic requirements after major abdominal surgery and polymorphisms of the opioid metabolism-related gene ABCB1. In: *Acute Pain* (Columbus F, ed), New York: Nova Science Publishers, in press
- 17 Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Han W, Hasegawa J, Shimoyama N, Sora I, Hayashida M, Ikeda K. Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *PLoS One* 4: e7060, 2009

# 痛みと鎮痛における個人差の遺伝子メカニズム

Genetic mechanisms underlying individual differences in pain and analgesia



池田和隆

Kazutaka IKEDA

東京都精神医学総合研究所精神生物学研究分野

◎痛みは危険を伝える重要で原初的な生体防御システムである。一方、過剰な痛みを取り除く鎮痛システムも生体には備えられている。これらのシステムは快・不快情動の生成において根源的なメカニズムのひとつであると考えられる。また、これらのシステムの大部分は遺伝的に規定されており、関連する遺伝子の塩基配列の違いは、痛みや鎮痛の個人差のひとつの原因であると考えられる。ゲノム科学の進展の著しい今日ではこのような痛みや鎮痛の個人差の遺伝要因が明らかになりつつあり、テーラーメイド疼痛治療が実現に近づいている。また、痛みと鎮痛の遺伝子メカニズムの解明により、原初的な快・不快情動が生成するメカニズムの解明にもつながると期待できる。



Key word: 痛み, 鎮痛, 情動, オピオイド, GIRKチャネル

## ● 痛みと鎮痛の生体システム

原始感覚のひとつである痛みは、危険を伝える重要で原初的な生体防御システムである。痛みを感じることができない無痛症の患者は身体に加えられている危険を感じることができず、つねに生命の危険にさらされている。

一方、過度の痛みは生活の質(quality of life: QOL)の低下を招き、返って生体を危険にさらすことになる。これに対して生体には鎮痛システムも備わっており、生命の維持、種の保存に貢献していると考えられる(図1)。鎮痛システムでは、エンドルフィンやエンケファリンなどのオピオイドペプチドとその受容体であるオピオイド受容体が重要な役割を果たしている。また、脳から脊髄に至る下行性鎮痛経路が同定されている<sup>1)</sup>。過度の痛みなど強いストレスが生体に与えられると、この鎮痛システムが作動し、ストレス誘発鎮痛が現れる。

痛みは知覚の側面だけでなく不快情動の側面も併せもつ。そして鎮痛システムも、除痛の側面だけでなく快情動の側面も併せもつ。これは、モルヒネなどのオピオイド受容体作動薬が、強い鎮痛薬

として医療上重要であると同時に快情動を引き起こす依存性薬物として大きな問題であることから明らかである。つまり痛みと鎮痛の生体システムは快・不快情動の生成システムでもある。快・不快情動は情動のなかでも基本的なものであり、とくに痛みと鎮痛による快・不快情動は原初的な情動であると考えられる。なぜならば、痛みと鎮痛のシステムはヒトだけではなく、広く生物種に共通したシステムであり、その大部分は遺伝子によってプログラムされていると考えられるからである。

## ● 痛みと鎮痛の個人差

痛みの感じやすさには大きな個人差がある。無痛症患者は極端な例であるが、健常人の間でも同じような侵襲を受けたときに痛がる人とそれほど痛がらない人がいる。侵襲の種類や受ける場所によらず痛みをよく訴える人もいれば、あまり訴えない人がいる。また、病的な痛みのひとつである神経障害性疼痛では、原因となる帯状疱疹や骨折などが同じように起こっても、その後に神経障害性疼痛が現れる人と現れない人がいる。さらに、

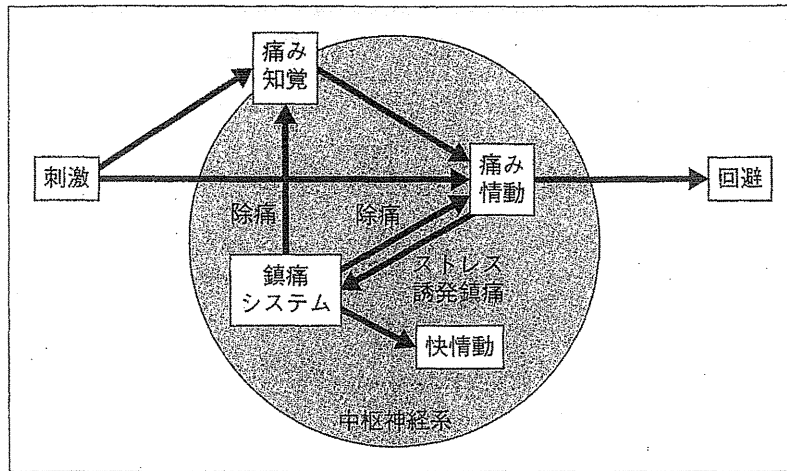


図 1 痛みおよび鎮痛の生体システムの概念図

同じ原因で神経障害性疼痛が現れた人のなかでも奏効する薬がまったく異なることが多い。

一方、鎮痛の現れ方にも大きな個人差がある。同様の痛みをもつ患者に鎮痛薬を投与する場合、必要とする鎮痛薬量は患者間で5倍以上違うことが頻繁にあるといわれている。世界保健機関の癌性疼痛治療指針においても鎮痛薬使用における五原則のひとつが「患者ごとに適量を求めること」であり、鎮痛薬感受性の個人差が疼痛治療を難しくしているひとつの原因であることを示している。

### 痛み・鎮痛個人差の遺伝要因

痛みや鎮痛の個人差には環境要因もあるが、遺伝要因もあることが双子研究などによって示されている<sup>2)</sup>。また、先天性無痛症の原因もおもに遺伝子変異である<sup>3)</sup>。さらに、ゲノム科学の進展が著しい今日では痛みや鎮痛の個人差の遺伝要因が続々と明らかになってきている<sup>3)</sup>。以下に、ミューオピオイド受容体遺伝子とG蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャンネル遺伝子を中心に紹介する。またその前に、ヒト個人差の遺伝子メカニズムを研究するうえでマウス系統差の遺伝子メカニズムの研究が有用であることを紹介する。

#### 1. マウス系統差研究の有用性

ヒトでは近親婚はまれなので、個人間で遺伝子情報はすこしずつ異なっており、塩基配列には約0.1%の個人差があるといわれている。一方、マウスには3,000以上の系統が樹立しており、これら

の系統は兄妹交配によって維持されているので、系統内では遺伝子配列がほぼ均一である。つまりマウスでは系統内の差は環境要因による差であり、系統間での差は遺伝要因による差であると考えられる。マウス系統差の遺伝子メカニズムを明らかにすることで、ヒト個人差の遺伝子メカニズムを推測することができるのである。

通常、実験に用いられているほとんどのマウス系統は *Mus musculus domesticus* というマウス亜種に分類されており、大きな系統差はない。これに対して国立遺伝学研究所では世界中から野生のマウスを捕獲して系統を樹立しており、これらの系統間では表現型が大きく異なる。実際、これらの野生由来マウス系統では痛みや鎮痛の系統差も大きい<sup>4,5)</sup>。

#### 2. ミューオピオイド受容体遺伝子

ミューオピオイド受容体はデルタおよびカッパオピオイド受容体とともに、3つのオピオイド受容体のひとつであり、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンなどの強力なオピオイド性鎮痛薬の主要な標的である。この受容体を欠損させたマウスではモルヒネの鎮痛作用も副作用の多くも消失している<sup>6,7)</sup>。

著者らは、モルヒネ鎮痛効果が消失しているマウス系統として30年以上研究に用いられてきたCXBKマウスに着目した。このマウスのミューオピオイド受容体遺伝子の塩基配列を解析した結果、翻訳領域の塩基配列は正常であるが、3'非翻訳領域に5,000塩基対以上の挿入配列があり、

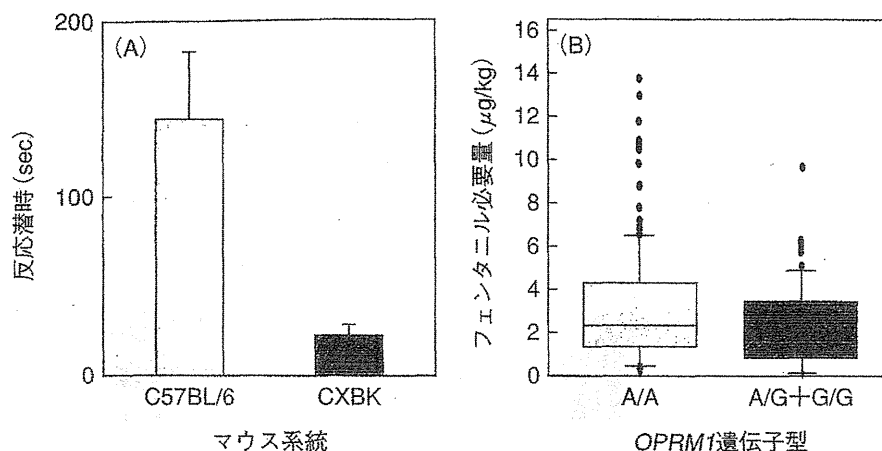


図 2 マウスおよびヒトにおけるミューオピオイド受容体遺伝子配列と鎮痛薬感受性との関連

- A: ミューオピオイド受容体遺伝子 3' 非翻訳領域に挿入配列をもつ CXBK マウスにおける, 減弱したモルヒネ鎮痛効果(ホットプレートテスト).
- B: ミューオピオイド受容体遺伝子 3' 非翻訳領域の多型と, 下顎骨切り術後のフェンタニル必要量との関連.

ミューオピオイド受容体遺伝子の発現量が半減していることが明らかになった<sup>8,9</sup>。また, CXBK マウスではモルヒネ鎮痛効果は減弱しているが, 消失しているわけではないことも明らかになった(図 2-A)<sup>10</sup>。CXBK マウスではミューオピオイド受容体遺伝子の 3' 非翻訳領域に挿入配列があるために, ミューオピオイド受容体のメッセンジャー RNA が不安定になって量が半減し, モルヒネ鎮痛効果が減弱すると考えられる。

さらに, 前述の野生由来マウスにおいてミューオピオイド受容体遺伝子の 3' 非翻訳領域の塩基配列を解析してその差異とモルヒネ鎮痛効果との相関を解析したところ, 有意に相関することが明らかになった<sup>5</sup>。

そこで, ヒトにおいてもミューオピオイド受容体遺伝子の 3' 非翻訳領域の配列の違いがオピオイド感受性に影響するとの仮説を立てて研究を行った。被験者は下顎骨切り術の患者とし, 患者自身が鎮痛薬を投与できる PCA(patient controlled analgesia)ポンプを用いてフェンタニルによる鎮痛を術後に施し, 必要であったフェンタニル量を測定した<sup>11</sup>。ミューオピオイド受容体遺伝子 3' 非翻訳領域の遺伝子多型は連鎖不平衡ブロックを形成しているので, 代表として IVS3+A8449G という遺伝子多型に関して被験者の多型

解析を行った。この遺伝子多型とフェンタニル必要量との関連を解析した結果, この多型が G の配列をもつ患者群(父方と母方の両方が G の配列をもつ G/G か, いずれかが G の配列である A/G)は G の配列をもたない患者群(父方と母方の両方が A の配列をもつ A/A)よりも有意に必要フェンタニル量が少なく, オピオイド高感受性であることが明らかになった(図 2-B)。したがって, ヒトにおいてもミューオピオイド受容体遺伝子の 3' 非翻訳領域の配列の違いがオピオイド感受性に影響するという仮説が検証された。

### 3. GIRKチャンネル遺伝子

GIRK チャンネルは, オピオイド受容体などの Gi/o 蛋白質共役型受容体の活性化により開口するチャンネルである<sup>12</sup>。また, 著者らはこのチャンネルがエタノールによって直接開口することも見出した<sup>13</sup>。さらに, GIRK チャンネルのサブユニットの遺伝子配列に変異を有するウィーバーマウスではモルヒネによる鎮痛(図 3-A)もエタノールによる鎮痛も減弱していることを見出した<sup>13,14</sup>。

そこで, ヒトにおいても GIRK チャンネルのサブユニットの遺伝子配列の違いが鎮痛薬感受性に影響するとの仮説を立てて研究を行った。被験者は開腹手術の患者とし, 術後の疼痛に対して必要であった鎮痛薬回数を測定するとともに, GIRK

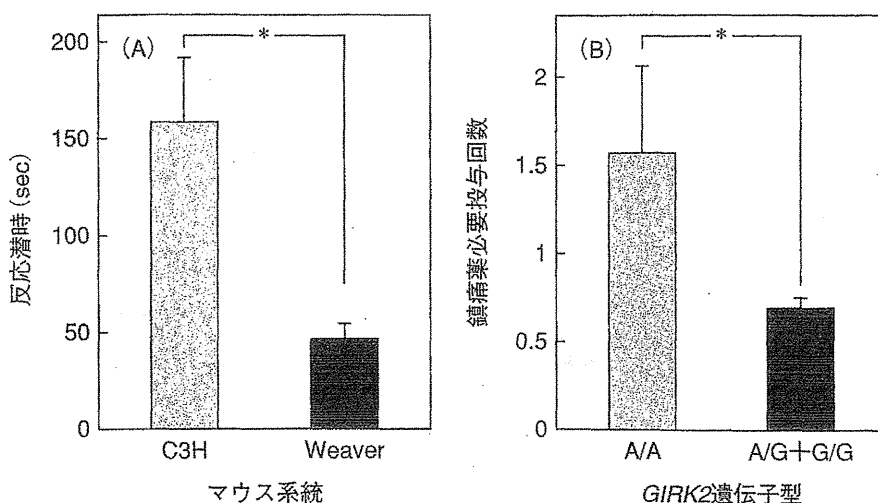


図3 マウスおよびヒトにおけるGIRK2チャンネル遺伝子の配列差異と鎮痛薬感受性との関連

A: GIRK2 サブユニットの遺伝子配列に非同義置換の変異を有するウィーバーマウスにおける、減弱したモルヒネ鎮痛効果(ホットプレートテスト).

B: GIRK2 サブユニットの遺伝子多型と、開腹術後の鎮痛薬必要回数との関連.

\*:  $p < 0.05$ .

チャンネルサブユニットのひとつである GIRK2 サブユニットの A1032G 多型(翻訳領域の同義置換多型)を解析し、両者の関連を解析した<sup>15)</sup>. その結果、この多型が A/A タイプの患者群では、A/G および G/G タイプの患者と比べて有意に鎮痛薬投与必要回数が多いことが明らかになった(図 3-B). さらに、スタンレー財団のブレインバンクよりヒト死後脳を取り寄せ、GIRK2 遺伝子の発現量を調べた結果、A1032G 多型が A/A タイプの脳では、A/G および G/G タイプの脳よりも有意に GIRK2 遺伝子の発現が低下していることが明らかになった. したがって、A1032G 多型が A/A タイプのヒトでは脳内の GIRK2 サブユニットのメッセンジャー RNA 量が低下することにより、GIRK2 サブユニット蛋白質量も低下して鎮痛薬感受性が低下すると考えられる.

#### 4. その他の痛み・鎮痛個人差の遺伝要因

痛みと関連する遺伝子多型としては、ミューオピオイド受容体のほか、デルタオピオイド受容体、transient receptor potential (TRP) チャンネル、カテコールメチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase: COMT), GTP シクロヒドラーゼ (GCH1), fatty acid amide hydrolase (FAAH), サイトカインなどの遺伝子多型が知られている<sup>3,16)</sup>.

オピオイド鎮痛と関連する遺伝子多型としては、ミューオピオイド受容体と GIRK チャンネルのほか、COMT, メラノコルチン 1 受容体, チトクローム P450 2D6, ABC トランスポーター B1, インターロイキン 1 受容体内因性アンタゴニストなどの遺伝子多型が知られている<sup>3,16,17)</sup>.

従来は痛みや鎮痛と関連することが知られていた遺伝子について関連解析が進められてきたが、最近ではゲノム上の遺伝子多型を網羅的に解析する技術が開発されたので、ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study: GWAS) が可能となった. 痛みや鎮痛と関連する遺伝子多型を、予想外の遺伝子多型も含めて一網打尽に同定できると期待されている.

#### ● おわりに

痛みや鎮痛の個人差の遺伝子メカニズムがわかれば、あらかじめ遺伝子を調べることでその患者の痛み感受性や鎮痛薬感受性を予測することができ、効率的なテーラーメイドの疼痛治療が可能となる. また、痛み・鎮痛個人差の遺伝要因が解明されることで、痛みや鎮痛のシステムによって生成される原初的な快・不快情動の遺伝子メカニズムの解明にもつながると期待できる.

## 文献

- 1) Satoh, M. and Takagi, H. : *Eur. J. Pharmacol.*, **14** : 60-65, 1971.
- 2) Nielsen, C. S. et al. : *Pain*, **136** : 21-29, 2008.
- 3) LaCroix-Fralish, M. L. and Mogil, J. S. : *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **49** : 97-121, 2009.
- 4) Koide, T. et al. : *Mamm. Genome*, **11** : 664-670, 2000.
- 5) Shigeta, Y. et al. : *Pharmacogenet. Genomics*, **18** : 927-936, 2008.
- 6) Sora, I. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94** : 1544-1549, 1997.
- 7) Matthes, H. W. et al. : *Nature*, **383** : 819-823, 1996.
- 8) Ikeda, K. et al. : *J. Neurosci.*, **21** : 1334-1339, 2001.
- 9) Han, W. et al. : *Pharmacogenet. Genomics*, **16** : 451-460, 2006.
- 10) Ikeda, K. et al. : *Neurosci. Res.*, **34** : 149-155, 1999.
- 11) Fukuda, K. et al. : *Pain*. (in press)
- 12) Kobayashi, T. and Ikeda, K. : *Curr. Pharm. Des.*, **12** : 4513-4523, 2006.
- 13) Kobayashi, T. et al. : *Nat. Neurosci.*, **2** : 1091-1097, 1999.
- 14) Ikeda, K. et al. : *Neurosci. Res.*, **38** : 113-116, 2000.
- 15) Nishizawa, D. et al. : *PLoS ONE*, **4** : e7060, 2009.
- 16) 西澤大輔・他 : 麻酔, **58** : 1093-1101, 2009.
- 17) Ikeda, K. et al. : *Trends Pharmacol. Sci.*, **26** : 311-317, 2005.

\* \* \*

がん看護 1・2月増刊号

15周年記念号

# 今日からできる 疼痛ケア

編集 ● 小山富美子・山下めぐみ・服部 政治

- がん患者が入院したら苦痛を把握しましょう!
- 初期アセスメントのコツとポイント!
- なぜ痛いのか考えてみましょう! ~疼痛原因の理解~
- どんな疼痛治療とケアが行われているか把握しましょう!
- 疼痛治療の副作用とその対策はどうなっていますか?
- オピオイドで除痛しにくい痛みに対する治療を知りましょう!
- 疼痛治療を継続する患者のケアのポイント!
- アセスメント(評価)の際に大切なこと!
- 痛みのケアを継続していきましょう!
- 薬物治療以外で疼痛を緩和する看護師の技術のポイント!
- 家族ケアは大切な疼痛ケアの1つ!
- がん疼痛緩和におけるチーム医療!



おかげさまで



周年





表1 副作用一覧

症状	発生時期
便秘	反復投与時, 投与中持続
嘔気・嘔吐	投与初期
眠気	投与初期
めまい感・不安定感	投与初期
せん妄	投与初期
排尿障害(排尿遅延)	投与初期
かゆみ	投与初期
呼吸抑制	投与初期
モルヒネ不耐性	投与初期から

(助)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 2002)

④ある程度の眠気を容認する

⇒軽い眠気でも過量投与と思いがちである。

### タイトレーションはなぜ必要か

オピオイドの副作用として代表されるのは、嘔気、嘔吐、便秘、眠気である(表1)。まれ(海外文献ではRareとされている)に過量投与による呼吸抑制が起きる<sup>1)</sup>。医療者が患者にオピオイドを投与する場合、呼吸抑制をおそれ

るあまり眠気が出ると過量投与を危惧して増量をやめてしまうことも少なくない。そうした場合、痛みを軽減するために足りない量で推移するために患者は「痛み」と「副作用」の両方で苦しむこととなり、オピオイド投与の有益性が薄れてしまう(図2)。

まずは、痛みが軽減できる量まで増量すること、そして必然の副作用(嘔気、便秘、眠気)について医療者だけでなく患者や家族にも理解してもらうことが大事である。

### タイトレーション不足の害

基礎実験(モルヒネ/フェレット)での実験によると、痛みを取り除くのに必要なオピオイドの量を1とすると、呼吸抑制を起こすのに必要な量は10倍、嘔気は0.1倍、便秘は0.05倍の量で発生するとされている。動物での実験ではあるが、実際に臨床の現場でもこの報告に類似した経験をする。

つまり、タイトレーションを十分にせずに途中でやめてしまうことは、図2で示したように痛みを残して、副作用だけを患者に経験させてしまうことになるのである。

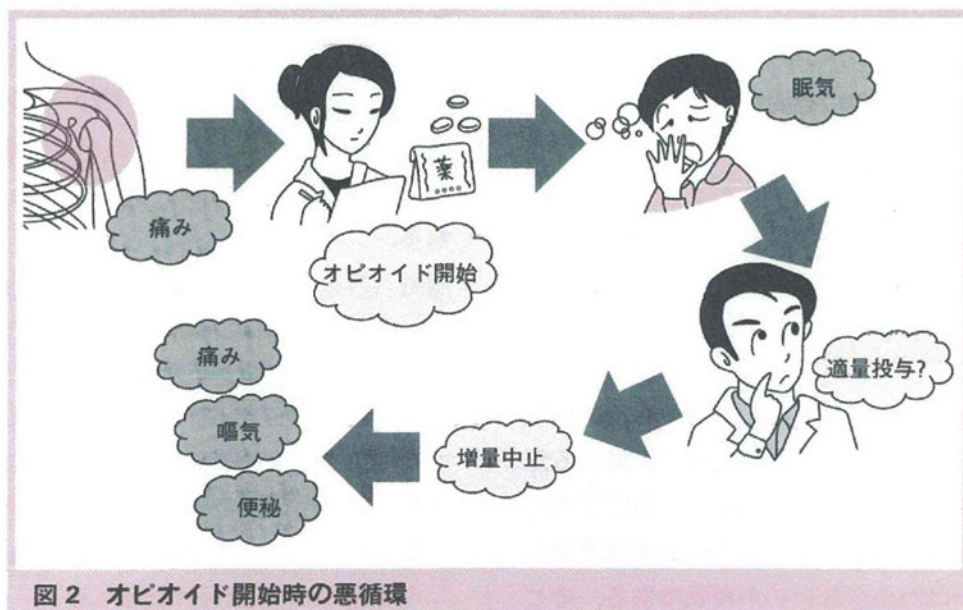


図2 オピオイド開始時の悪循環

## タイトレーション時の説明：例

タイトレーションの説明とオピオイド開始時の説明はほぼ同じである。加えたとしたら、積極的に増量することの有用性を入れることと、眠気をおそれないように患者だけでなく周りの家族にもよく納得させることである。一般的なコミュニケーションスキルでは、説明の最初にネガティブな情報を、最後にポジティブな情報を入れることが推奨されるが、実際の現場ではオピオイド開始の説明が始まった時点で患者の思考が停止してしまうこともあるので、最初にオピオイドのポジティブな情報を入れることを勧めよう。説明の1例を以下に載せるので、看護師としても参考にしてもらいたい。

オピオイドとは、医療用麻薬でありモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルといった薬があります。今回あなたが内服するのはオキシコドンというお薬です。麻薬というかわるい印象があるかもしれませんが、欧米ではがんではない痛みにも使用している安全に長期間使用できる優秀な鎮痛薬です。麻薬という印象がわるいですが、痛みに対して使用する場合は痛みを純粋に取り除いてくれ、中毒(精神依存)になることはありませんし、痛みが軽減したらやめることも可能です。またこれらの薬剤は長期投与したとしても臓器障害、いわゆる命にかかわるような副作用を起こすようなことはありません。

ただ、副作用はあります。オキシコドンの副作用としては、吐き気、便秘、眠気、などがありますが、その程度は個人差が大きいので、開始してみなくてはわかりません。症状としては出ますが、今、説明したように臓器を傷めるようなことはありません。そのため、オキシコドンといっしょに吐き気止めと便秘薬を処方します。

もっとも大事なことは、痛みを取るために必要な量は個人で違うということです。10 mgで取れてしまう人もいれば100 mgで取れる人もいます。そのためあなたの痛みを取るために必要な量をまず決定しなくてはなりません。まずは痛みを軽減する量を決めるために短期間で増やしていきます。このとき必ず眠気が出ます。起き上がれないほど眠気が出るようであれば多すぎますが、眠気が強い、昼間も眠い程度であればそれは容認してください。痛み止めの量が決まっ

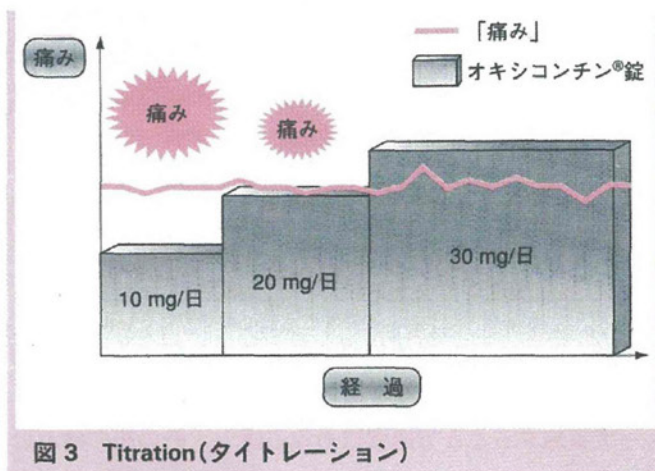


図3 Titration(タイトレーション)

たら眠気は3~4日で消えていきます。

このように、オピオイドについての説明をして、痛みを取り除くことを第1に考えていくことを理解してもらうようにすることが重要になる。

## タイトレーションの実際

NSAIDsでの疼痛コントロールが不能となったがん性疼痛患者にオキシコンチン®を処方した場合の1例を紹介する(図3)。

まずは上記のように患者に副作用があることを説明し、とくに多少の眠気が出てもまずは痛みを取るために内服を続ける必要があることを理解してもらう。本症例ではオキシコンチン®を使用しているが、モルヒネ徐放製剤でも同様である。

第1段階として、最低用量のオピオイドから開始する。図3のようにオキシコンチン®でタイトレーションする場合は10 mg/日から、モルヒネ徐放製剤で開始する場合は20 mg/日から開始する。経皮吸収型フェンタニル貼付剤は、ほかのオピオイドからの切り替えが原則であることと、12~24時間かけて血中濃度が安定するためにタイトレーションには向かない。

第2段階として、痛みの軽減が不十分と判断した場合は、増量していく。入院患者で行う場合は、日々の観察で痛みを評価して内服ごとに増量していくが、外来患者で行

う場合は、数日間の様子を患者や家族から聞いて増量していく。外来の場合、タイトレーション中は可能な限り短期間で再来してもらうようにする。前述したように、なるべく短時間でタイトレーションすることが重要である。

## まとめ

タイトレーションはオピオイドを開始して、その後安定させるためにもっとも重要な概念である。医療者が自信をもって実施することで患者にも安心感と、その後の痛みのない生活を与えることができる。オピオイドをよく理解す

ることで積極的かつ安全に行うことができる。

### ワンポイントアドバイス

- オピオイドを開始するときは迅速に痛みを取る量まで増量する。
- 副作用の説明をし、患者に理解してもらう。
- 眠気を極端に恐れず、痛みを取ることを優先する。

### 文献

- 1) 服部政治, 赤峰伴子, 野口隆之: オキシコドンの副作用対策. がん患者と対処療法 16(2): 46-51, 2005

# がん看護

Japanese Journal  
of Cancer Care

●臨床●研究●教育●情報●

おかげさまで  
14周年

## 14巻5号

バックナンバーのごあんない

A4変型判・96頁  
2009.7 定価1,680円(税込)

### 特集 がん化学療法を取り巻く現在の課題

#### 主な内容

- がん化学療法看護に携わるジェネラリストの教育
- がん化学療法看護に携わる  
看護師の質と意欲の維持・向上のための試み
- 外来化学療法看護充実のための  
人員配置と運用の提言
- がん化学療法における  
的確で効果的なアセスメントと看護実践
- がん化学療法患者への継続的な教育とサポート
- 経口抗がん剤治療を安全、確実に行うためのかわり
- 抗がん剤投与の際の静脈穿刺
- 抗がん剤の曝露予防対策
- 夜間や休日における  
外来がん化学療法患者への緊急対応とその体制
- がん化学療法における地域との連携
- 化学療法を受ける  
患者の経済的負担とその一助となる諸制度

がん看護 1・2月増刊号

15周年記念号

# 今日からできる 疼痛ケア

編集◎小山富美子・山下めぐみ・服部 政治

- がん患者が入院したら苦痛を把握しましょう!
- 初期アセスメントのコツとポイント!
- なぜ痛いのか考えてみましょう! ~疼痛原因の理解~
- どんな疼痛治療とケアが行われているか把握しましょう!
- 疼痛治療の副作用とその対策はどうなっていますか?
- オピオイドで除痛しにくい痛みに対する治療を知りましょう!
- 疼痛治療を継続する患者のケアのポイント!
- アセスメント(評価)の際に大切なこと!
- 痛みのケアを継続していきましょう!
- 薬物治療以外で疼痛を緩和する看護師の技術のポイント!
- 家族ケアは大切な疼痛ケアの1つ!
- がん疼痛緩和におけるチーム医療!



おかげさまで



周年

# 肝障害，腎障害，胸・腹水がある患者のオピオイドの使用方法

服部 政治

癌研有明病院 麻酔科・ペインクリニック医長



## Check!

- 肝・腎機能とオピオイドの関係
- がん患者における肝機能低下
- がん患者における腎機能低下
- がん患者における胸・腹水

## 肝・腎機能とオピオイドの関係

がん患者の末期には肝障害，腎障害をきたすことが多  
また，もともと肝あるいは腎機能障害をもっている患  
もいる。これらの患者の痛みの治療にオピオイドを使用  
する場合，それぞれのオピオイドの代謝と排泄の基礎につ  
て知っておかなくてはならない。

さらに，肝機能障害が薬物の代謝にどのような影響を及  
すのか，腎機能障害が薬物の排泄にどのように影響する  
かを知っておく必要がある。まず知っておいてもらいた  
こととして，①肝機能障害では酵素(チトクロームなど)  
による代謝機能が低下するため，これらの酵素での代謝を  
ける薬剤を使用すると肝機能への負担が大きくなること  
薬物が代謝されずに想定以上の薬理効果が発現する可能  
があること，②肝機能障害時でもグルクロン酸抱合によ  
代謝は比較的保たれるので，モルヒネなどの代謝は通常  
おり保たれること，③腎機能障害では薬物およびその代  
産物が排泄されないため体内に蓄積されてしまうので，  
理活性のある代謝産物は体内に蓄積されて副作用をきた  
おそれがあることや，未変化体で排泄される薬剤の薬効  
遷延することがあること，の3点をあげる(表1)<sup>1)</sup>。

## モルヒネ

モルヒネは，主に肝臓でグルクロン酸抱合によりすみや

表1 肝・腎機能障害時のオピオイド使用時に知っておくこと

肝機能障害	酵素(チトクロームなど)による代謝機能が低下する グルクロン酸抱合による代謝は比較的保たれる
腎機能障害	薬物およびその代謝産物が排泄されないため体内に蓄積される

かに代謝され，静脈内投与されたモルヒネはその40%が  
morphine-3-glucuronide (M3G)へ，10%が morphine-6-  
glucuronide (M6G)へと代謝される。グルクロン酸抱合は  
肝機能が低下した患者でも維持される。モルヒネおよびそ  
の代謝産物 M3G, M6G はその後腎臓から排泄される。  
M6G は鎮痛作用があり，M3G はミオクローヌスなど副  
作用を引き起こすことが知られている。

## オキシコドン

オキシコドンは，肝臓のチトクローム CYP2D6 によっ  
て脱メチル化されノルオキシコドンやオキシモルフォンへ  
と代謝される。ノルオキシコドンには活性はなく，オキシ  
モルフォンには強い鎮痛作用がある。しかしながらオキシ  
モルフォンは測定検出限界以下しか現れず，オキシコドン  
を内服したとしても実質的に生体に鎮痛作用はもたらさな  
い。オキシコドンは未変化体として，代謝産物は複合体と  
して腎臓から排泄される。

## フェンタニル

フェンタニルは合成オピオイドであり，肝臓のチトク  
ローム CYP3A4 によってノルフェンタニル 10%が未変化  
体として，75%が代謝産物として排泄される。

以上より，図1に示すように，肝機能障害・腎機能障害

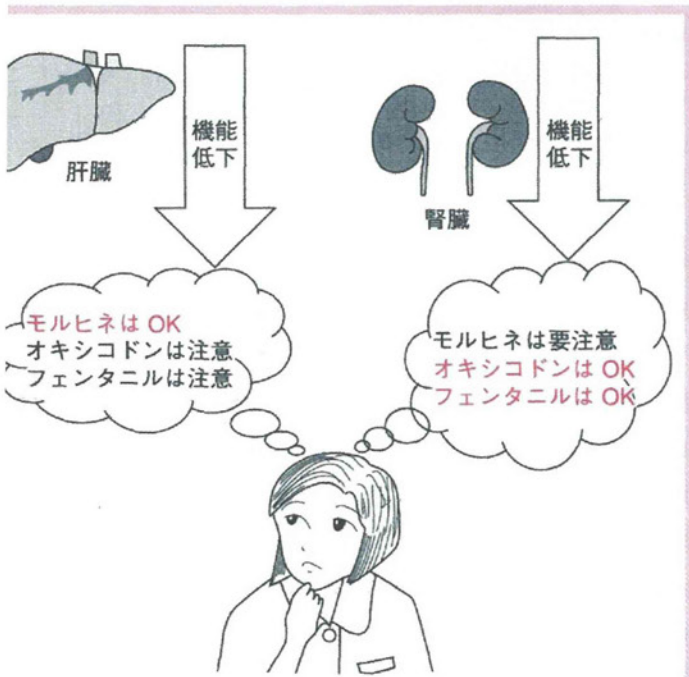


図1 肝・腎機能障害時のオピオイド使用において留意すること

ある場合、肝機能障害があればフェンタニル、オキシコドンの薬効が増強する可能性に注意し、腎機能障害がある場合、フェンタニル、オキシコドンは蓄積がないので比較安心して使用できるが、モルヒネでは代謝産物の蓄積に副作用の出現に留意するということになる。

### がん患者における肝機能低下

肝臓はあらゆる薬物の代謝、毒物の解毒を担っている重臓器である。がん末期においては肝がん(肝細胞がん、移性肝がん)の巨大化によるものや胆管閉塞による閉塞黄疸として発症することが多く、肝機能の回復は困難なことが多い。

#### 肝機能低下時のオピオイド使用の注意点

もともと肝機能低下がある症例では、理論的には肝負担軽減する意味で肝酵素に代謝を依存するフェンタニル、オキシコドンの使用を避けモルヒネを使用する。前述したようにモルヒネはグルクロン酸抱合による代謝を受けるので、比較的肝臓への負担は少ないと考えられる。しかしな

がら臨床の現場ではモルヒネが副作用で使用できない場合には、鎮痛効果の遷延や過剰に留意しながらオキシコドン、フェンタニルを使用してもよい。

#### 対処法

がん患者で肝機能低下が出現した場合、現疾患の治療とともに肝不全の治療が必要になる。ここでも上述のようにオピオイドの選択ではモルヒネを考慮すべきであるが、全身状態と余命を評価しつつ、患者にとっての鎮痛効果を優先に考える。肝機能低下の上に痛みで全身状態を悪化させることのないような調整が必要である。

脊髄鎮痛法などオピオイドの必要量を減らすのも1つの考え方であるが、肝不全が近づくと凝固能異常も出てくるので、進行した時点では神経ブロックや脊髄鎮痛法を行えないことも少なくない。

薬物療法の要である肝機能が低下した場合にはあらゆる治療が困難となることを知っておく必要がある。

### がん患者における腎機能低下

腎臓は多くの薬物およびその代謝産物の排泄を担っている。がんの治療中に腎機能が低下した場合、それ以上腎機能を低下させないように腎障害の可能性のある薬物を中止する必要がある。がん性疼痛患者ではとくにNSAIDsの使用を中止することが多い。

#### 腎機能低下時のオピオイド使用の注意点

腎機能が低下した場合、モルヒネを使用している患者では注意が必要である。M3Gに鎮痛効果はないが、動物実験ではモルヒネとM6Gの鎮痛作用に拮抗することが知られている。腎機能が障害され代謝産物のM3Gが蓄積されると、痛覚過敏、ミオクローヌス、けいれんを起こす可能性がある。またM6Gにはモルヒネの約2倍の鎮痛効果があるとされているため、蓄積すると鎮痛効果が過剰となり、呼吸抑制をきたすこともある。また、モルヒネは過剰投与により幻覚(幻視が多い)やせん妄をきたすことが知られているため、腎機能障害時にはこういった症状が発現する可能性も高まってくる。逆に、これらミオクローヌス、焦燥感、せん妄、幻覚、けいれん、呼吸抑制が出現したと

は腎機能低下を疑って検査すべきである。

## 対処法

第1に行うべきは、腎機能の回復であるががん患者で困難なことが多い。第2にオピオイドローテーションがある。モルヒネを使用している患者ではなるべくオキシドロンかフェンタニルに変更する。オキシコドン、フェンタニルはその代謝産物に薬理活性がないため、仮に蓄積しても副作用をもたらす可能性はモルヒネに比べてはるかにない。第3に投与量の減量があるが、痛みを抱える患者では困難なことも多いので、神経ブロックなどの代替療法や脊髄鎮痛法などオピオイド必要量を減らすことができ治療法を検討する。

## がん患者における胸・腹水

胸水は、感染症、膠原病、心血管疾患など非がん患者で見られるが、がん患者では、悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫、胸膜への浸潤、胸膜転移、化学療法や放射線療法にうものが多い。発熱や胸痛が症状としては多いが、大量になると動悸や息切れが現れる。

腹水はがん患者の15～50%に出現するとされている。くに卵巣がん患者ではがん発見時に30%に腹水が見られ、末期には60%の患者に腹水が貯留することが報告されている<sup>2)</sup>。また、腹膜播種などがん性腹膜炎を起こした例ではもちろんのこと、乳がん、大腸がん、胃がん、膵がんでも腹水貯留することが多い。一方、前立腺がん、皮膚腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、黒色腫では水が出現することは少ない。腹水の発生は、低アルブミン血症や悪液質によって体液保持能力が低下したり、がん腹膜炎のように炎症に由来する。

## 胸水貯留時のオピオイド使用の注意点

胸水が溜まったがん患者の胸水へのオピオイドの移行についての調査はあまりされていない。大量の胸水貯留患者は、機能的肺活量が著しく低下しているため、オピオイドの過量投与による呼吸抑制をきたさないように注意する。痛みが激しい場合は、神経ブロックや脊髄鎮痛法などオピオイドを減量できる方法を検討する。とくに鎮痛目的

に加えて、呼吸苦に対してモルヒネを使用している場合は、さらに注意して診ていかななくてはならない。

## 腹水貯留時のオピオイド使用の注意点

滲出性(腹水のたんぱく質4.0 g/dL以上)の腹水では、薬剤が腹水に移行している可能性があるが、多くの場合末期状態のことが多くオピオイドの調節は患者の痛みの程度を観察しながら調節することになる。ただし、腹水を体循環に戻す腹水シャント術を施行した場合には、オピオイドを投与されている患者では腹水に移行した薬物が体循環に戻る可能性があるため注意が必要である。場合によっては呼吸抑制に対してナロキソン塩酸塩などの拮抗薬を使用しなくてはならないことも念頭において注意深く観察していく。

## おわりに

肝機能障害、腎機能障害、そして胸水、腹水の貯留はがん患者の末期によく見られる症状であり、それ自体を治療することが困難である。しかしながら末期がん患者のオピオイド使用も避けられない以上、患者の全身状態に合わせた薬剤、疼痛治療法の選択が必要になる。薬理的知識を身につけ、患者のリスクと利益をよく考えたうえで治療法を選択することがこれからの医療には強く求められる。

## ワンポイントアドバイス

- 腎機能低下症例ではオキシコドン、フェンタニルを使用する。
- 胸・腹水が貯留した患者ではオピオイドが移行していることに留意する。

## 文献

- 1) 並木昭義, 表 圭一監: オピオイド, 168-176 頁, 克誠堂出版, 東京, 2005
- 2) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 46: 1470, 1996

がん看護 1・2月増刊号

15周年記念号

# 今日からできる 疼痛ケア

編集◎小山富美子・山下めぐみ・服部 政治

- がん患者が入院したら苦痛を把握しましょう!
- 初期アセスメントのコツとポイント!
- なぜ痛いのか考えてみましょう! ~疼痛原因の理解~
- どんな疼痛治療とケアが行われているか把握しましょう!
- 疼痛治療の副作用とその対策はどうなっていますか?
- オピオイドで除痛しにくい痛みに対する治療を知りましょう!
- 疼痛治療を継続する患者のケアのポイント!
- アセスメント(評価)の際に大切なこと!
- 痛みのケアを継続していきましょう!
- 薬物治療以外で疼痛を緩和する看護師の技術のポイント!
- 家族ケアは大切な疼痛ケアの1つ!
- がん疼痛緩和におけるチーム医療!



おかげさまで



15周年



## オピオイド以外の疼痛治療法 脊髄鎮痛法 ～硬膜外腔，脊髄くも膜下腔～

服部 政治



癌研有明病院 麻酔科・ペインクリニック医長

### Check!

- 脊髄鎮痛法の歴史といま
- オピオイドの脊髄での作用
- オピオイドの効力比
- 脊髄鎮痛法の適応と禁忌
- 硬膜外腔モルヒネ投与
- 脊髄くも膜下腔モルヒネ投与
- 皮下アクセスポートの設置
- 硬膜外腔・脊髄鎮痛法の全体像
- 投与薬液

### はじめに

WHO が提唱する疼痛管理ガイドラインに基いても疼痛が管理できないとき、多くの医師は大量のオピオイド投与ならびに複数の鎮痛補助薬投与を行う。結果として起こる眠気や精神症状には「ほかに方法がないから……」と目をつむる。麻酔科やペインクリニック医の目で見ると、その痛みが全身投与で管理可能か否かはおよその予想がつくものである。ぜひ皆さんにはがん性疼痛の中でも難治性のものには、脊髄鎮痛法として硬膜外腔・脊髄くも膜下腔へのオピオイド投与方法が症例によっては有効であることを知っていただきたい。

ただし、現時点では必ずしもすべての麻酔科やペインクリニック医師が実施可能とは言えません。依頼にあたっては各施設で可能かどうかを麻酔科またはペインクリニック医師に確認していただきたい。

### 脊髄鎮痛法の歴史といま

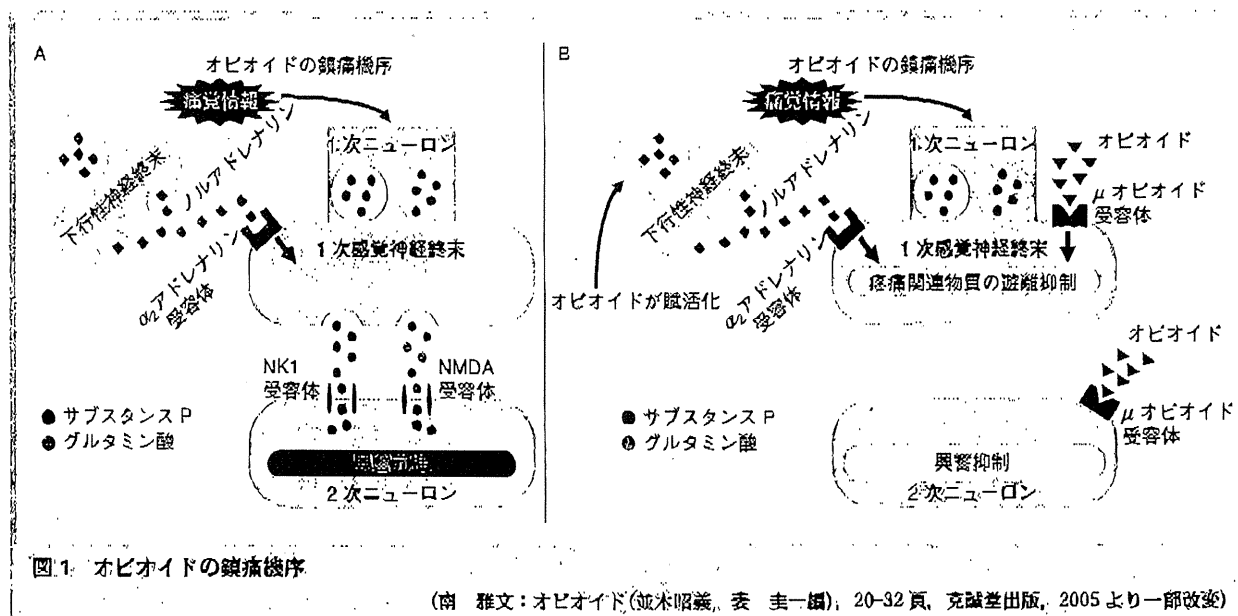
オピオイド(モルヒネ)は哺乳類では脊髄後角にある  $\mu$  受容体に直接作用して鎮痛効果を現すと 1981 年に Yaksh らが報告した<sup>1)</sup>。その以前から脊髄くも膜下麻酔ではモルヒネが使用されていたが、1980 年代中ごろから 1990 年にかけてがん性疼痛に対するくも膜下オピオイド(モルヒネ)投与が盛んになり、その有用性が数多く報告されている<sup>2)</sup>。1990 年代に入ると、欧米では皮下埋め込み型脊髄くも膜下腔注入ポンプ(implantable intrathecal pump: 以下、IT ポンプ)が開発され、QOL の向上と安全性が飛躍的に高まり難治性のがん性疼痛の治療法の 1 つとして確立している<sup>3)</sup>。

わが国では IT ポンプは特定の施設で特定の脊髄疾患に対してのバクロフェン投与用に認可されているにすぎないため、がん性疼痛に対する脊髄鎮痛法はあまり実施されておらずその報告も少ない。また、ペインクリニック医師の絶対数が少ないこともその要因である。

### オピオイドの脊髄での作用

「痛み」をコントロールするならそのメカニズムも簡単に知っておかなくてはならない。図 1 を見ていただきたい。これは、脊髄の中で痛み刺激が中枢に伝達される脊髄後角の中である。そしてオピオイドはそれぞれの部位に作用して痛み刺激を抑制する方向にはたらく。

末梢の痛み刺激は 1 次ニューロンから疼痛関連物質を遊離させて 2 次ニューロンに刺激を伝え、脳に侵襲の大きさと部位を伝える。また、持続的に痛み刺激が伝わらないように生理的な疼痛制御システムとして下行性抑制系が



備わっている(図1A)。オピオイドは、1次感覚神経終末に作用して神経終末の興奮を抑え、また、下行性抑制系を賦活化させることで疼痛関連物質遊離を抑制する。さらには、2次ニューロンに作用することでその中枢への伝達をも抑制するのである(図1B)。

このように、オピオイドは主に脊髄および中枢神経系に作用するので、全身投与と比べて脊髄近傍に直接投与した場合にその効果が強いことは容易に想像できるであろう。

## オピオイドの効力比

水溶性のモルヒネは、投与経路を変えることで鎮痛効果が非常に高くなる。一方で脂溶性の高いフェンタニルは投与経路を変更しても鎮痛効果はあまり変わらないといわれている。つまり、がん性疼痛のように段階的に増強する可能性のある痛みに対して脊髄投与を行う場合はモルヒネのほうが適しているといえよう(表1)。

フェンタニルは侵害受容性疼痛に対する効果が強い反面、脂溶性が高く、また、わが国では50 $\mu$ g/mL濃度のものしかないため、高用量になったときに薬液量が大量になる。そのため、がん性疼痛での使用には適していない。モルヒネ不耐の患者に限って使用すべきである。以降はモル

表1 鎮痛効果・投与経路による違い

	モルヒネ	フェンタニル
経口	1	1(貼付)
静注	3	1
硬膜外腔	20	1
くも膜下腔	300	不明

ヒネでの管理を中心に述べる。

## 脊髄鎮痛法の適応と禁忌

オピオイドの全身投与で痛みがコントロールされ、副作用も十分に抑えられている患者にあえて脊髄鎮痛法を選択する必要はない。その適応は一言で言うと、「一般的な疼痛治療では管理困難であり、硬膜外腔または脊髄くも膜下腔にカテーテルを留置することが可能な全身状態にある症例」となる<sup>4)</sup>。しかしながら、今後痛みが増強して全身投与では疼痛管理できないことが予見されるときには、患者や家族によく説明してインフォームドコンセントを得た上で早期に脊髄鎮痛法を実施することもある。

痛みの範囲が脊髄神経支配領域の一部に限局している場

## 2 脊髄鎮痛法の適応

	硬膜外腔鎮痛法	脊髄くも膜下腔鎮痛法
適応のある部位	限局	広範囲または複数
神経支配領域	あらゆる脊髄神経領域の侵害受容性疼痛・神経障害性疼痛	胸部脊髄神経以下の侵害受容性疼痛・神経障害性疼痛
薬液	モルヒネ・フェンタニル	モルヒネ・フェンタニル
必要薬液量 (volume)	3~5 mL/時を維持した上で、オピオイド量を濃度で調整する	0.1~1.0 mL/時の流量で、オピオイド量は濃度で調整する
日必要量	約 100 mL	ポンプの種類によるが、3~20 mL
禁忌	硬膜外腔への腫瘍浸潤 出血傾向 頭蓋内圧亢進 社会的資源の不足(退院後に治療を継続する医療者がいるかどうか)	がん性髄膜炎 出血傾向 頭蓋内圧亢進 社会的資源の不足(退院後に治療を継続する医療者がいるかどうか)

は硬膜外腔鎮痛法を、広範囲または複数部位に点在する場合は脊髄くも膜下腔鎮痛法を選択する(表2)。

### 硬膜外腔モルヒネ投与

硬膜外腔鎮痛法は、比較的痛みが一部の脊髄神経領域に局している場合が適応となる。硬膜外腔は狭く、カテーテル周囲の線維化や癒着によって閉塞してしまうことも少くない。また持続投与量3~5 mL/時を維持するため薬液量が100 mL/日前後必要となり、300 mL 充填の自己調製鎮痛法 (patient controlled analgesia : PCA) ポンプでも薬液充填が2~3日に1回と頻回となるため、在宅診療にあまり向いていない。しかしながら、麻酔科医なら一般に誰でも使用可能であるため、多くの施設で実施しやすい。

### 脊髄くも膜下腔モルヒネ投与

脊髄くも膜下腔は脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) が満たされ、投与された薬液はCSF内で拡散して鎮痛効果を発揮する。その鎮痛効果はモルヒネを経口投与した場合

の100~300倍、硬膜外腔投与の約10倍とされている<sup>5)</sup>ため、鎮痛に必要な総投与量を減じることができる。また、薬液がCSFの中を拡散するので、容量(volume)は少量でもオピオイドの濃度(concentration)で調節すればよく、薬液充填も1週間に1回(充填するポンプの大きさにより異なるが)となり、在宅での疼痛管理への移行に適しているといえよう。ただし、脊髄くも膜下腔へのカテーテル留置は麻酔科医であれば誰でも可能というわけではないので、実施困難な施設のほうが圧倒的に多い。

いずれの方法にしても、在宅での管理には訪問診療医だけでなく家族の理解を得る必要があり、実施にあたってはこれからの治療の方向性(在宅か入院かなど)を主治医、医療ソーシャルワーカー(MSW)とよく相談して行わなくてはならない。

### 皮下アクセスポートの設置

脊髄鎮痛法では、カテーテルを皮膚から外に出している状態では入浴もできず、カテーテルが抜ける事故を起こす可能性がある。そのため、カテーテルを皮下アクセスポートに接続する方法がとられる(図2)。

### 硬膜外腔・脊髄鎮痛法の全体像

硬膜外腔または脊髄鎮痛法の全体像を図3に示す。

### 投与薬液

初期設定量を表3に示す。

硬膜外腔投与では、モルヒネは0.1 mg/mLとし、局所麻酔薬は0.05%レボプピバカイン(ポプスカイン<sup>®</sup>)とし、4 mL/時で持続投与する。PCAを使用すると便利である。

脊髄くも膜下腔投与では、モルヒネは0.1 mg/mLとし、局所麻酔薬は0.05%プピバカイン(マーカイン<sup>®</sup>)に調整する。投与速度は0.5 mL/時を原則として痛みの程度

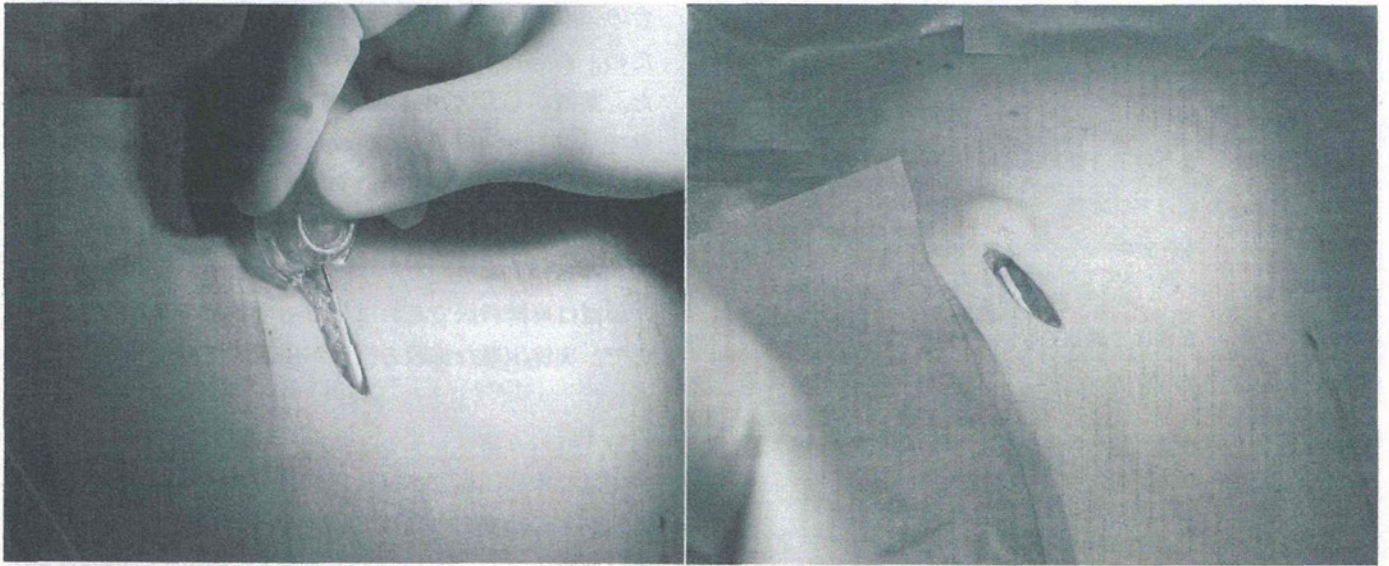


図2 皮下アクセスポートを設置する

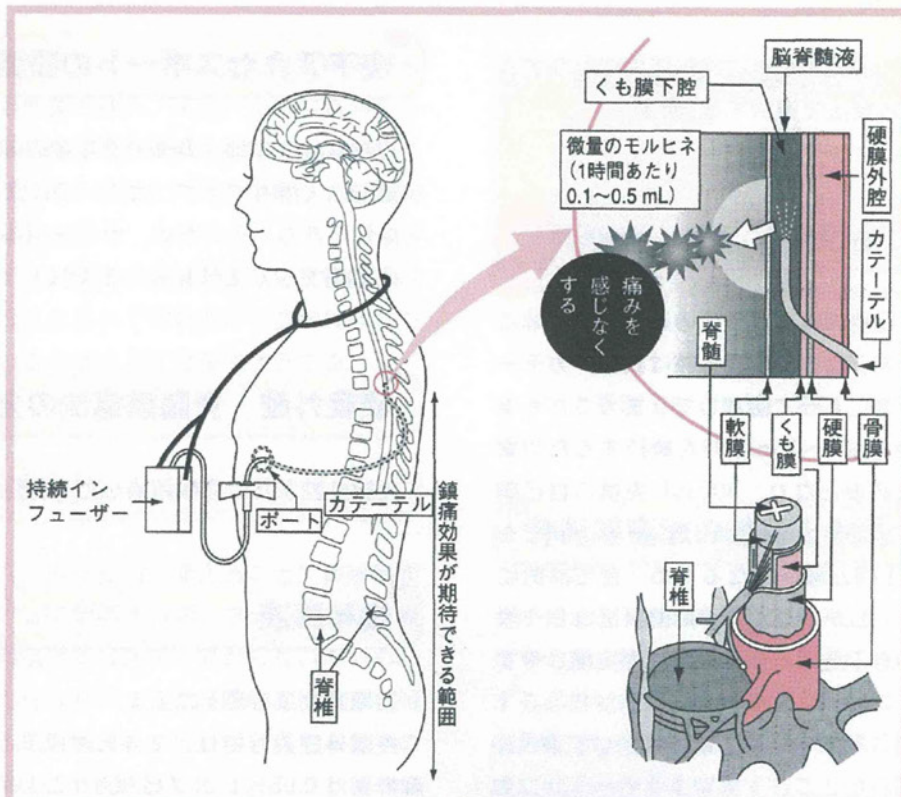


図3 硬膜外または脊髄鎮痛法の全体像

(2009年9月3日読売新聞夕刊を参考に作成)