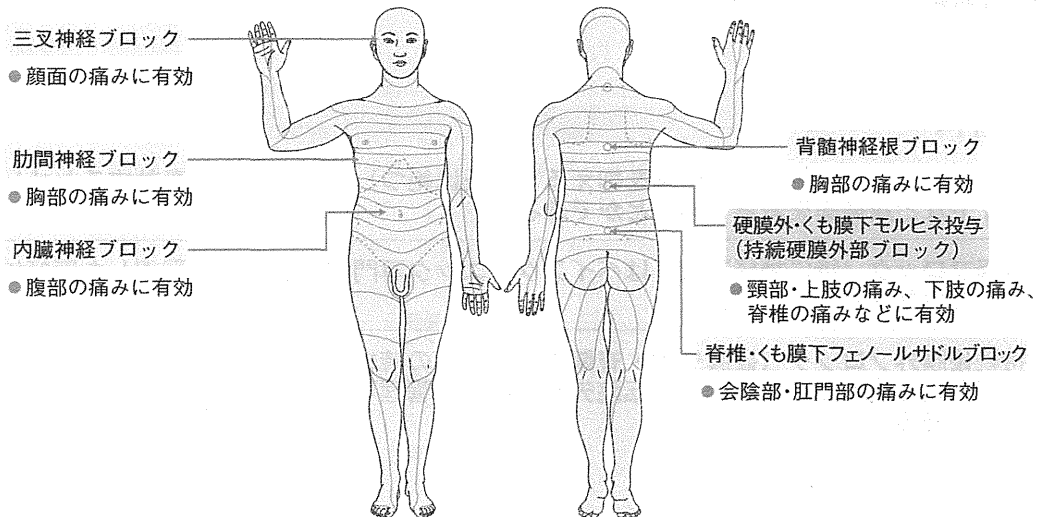


図1 がん性疼痛に対して行う神経ブロック



4 がん性疼痛の治療② オピオイドによる薬物療法以外の方法

表1 がん性疼痛に対して行う神経ブロックの種類

神経破壊 (アルコール・フェノール) 神経焼灼 (高周波熱凝固)	三叉神経ブロック 胸部脊髄神経根ブロック 内臓神経ブロック 脊髄くも膜下腔フェノールブロック 脊髄くも膜下腔アルコールブロック 末梢神経ブロック
オピオイド・局所麻酔薬持続投与	持続硬膜外腔ブロック 持続脊髄くも膜下腔ブロック

動神経の麻痺を伴う。加えて、不可逆性であるので、実施に当たっては有益性と有害性のバランスを考えて実施する必要がある。

- 高周波熱凝固術に用いる装置 (高周波熱凝固装置) は高額であるため、どの施設でも実施できるとは限らない。
- 神経破壊は、熟練を要するため必ずしもどの施設でも可能とは限らない。

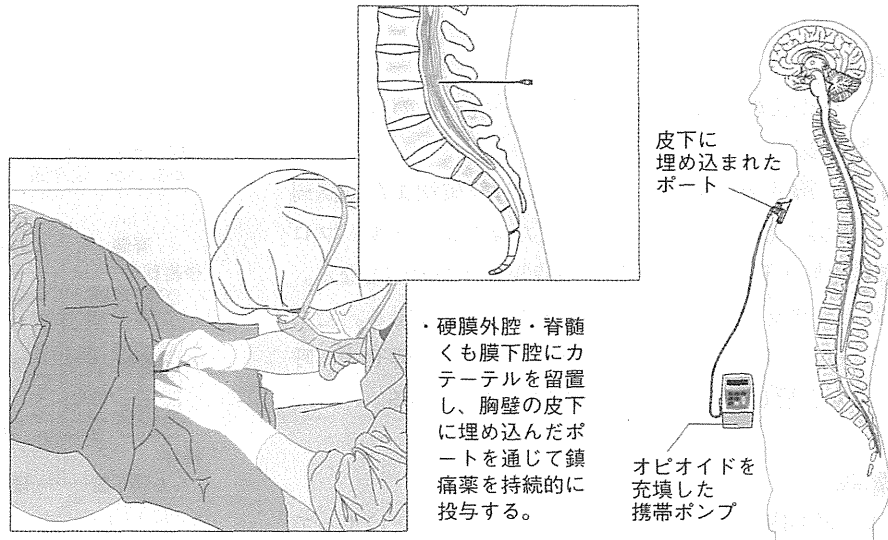
2) 硬膜外・くも膜下腔からのオピオイド/局所麻酔薬の持続投与

- 皮下埋め込み型ポートなどを用いて、オピオイドや局所麻酔薬を持続投与する方法である。

2. 神経ブロックの部位と適応

- がん性疼痛の治療として行われる神経ブロックの部位を図1に示す。
- アルコールやフェノールを使用した神経破壊は、一度のブロックで

図2 硬膜外腔・脊髄くも膜下腔への鎮痛薬の持続投与



一定期間（数週～数か月）痛みを取り除くことができる。

- 硬膜外腔・脊髄くも膜下腔へのオピオイド・局所麻酔薬の持続投与では、清潔操作が必要である。また、薬液を持続投与するためのデバイスを体外に装着する必要があるため、ADLが障害される（図2）。

がん発症部位と神経ブロックの適応

1. 顔面のがん性疼痛

- 顔面の痛みは、上顎がん、下顎がん、咽頭がんなどが原因で起こる。
- 顔面の痛みに対しては、三叉神経ブロックが有効である。ただし、腫瘍がブロック針のアプローチ軌道上にあるため、実施不可能なことが多い。
- 三叉神経節（ガッセル神経節）ブロックでは、高周波熱凝固術による神経破壊を行う。手技的に熟練を要する。

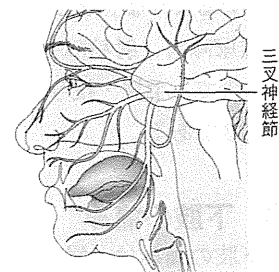
2. 頸部・上肢の痛み

- 頸部・上肢の痛みは、頸部リンパ節転移、肺がん（パンコースト型）、骨転移などが原因で起こる。
- 頸部・上肢の痛みに対しては、頸部硬膜外腔へのオピオイド・局所麻酔薬の持続投与（持続硬膜外ブロック）が選択される。
- 脊髄神経根の神経破壊は、知覚神経だけでなく上肢の運動神経麻痺を起こすために適応が限られる。

COMMENTS

三叉神経節ブロックの注意点

- 三叉神経ブロックでは、知覚鈍麻や味覚障害が起こり得ることを認識しておく。



- 脊髄くも膜下腔への持続投与も適応となるが、手技的に熟練を要する。

3. 胸部の痛み

- 胸部の痛みは、肺がんの胸膜浸潤、肋骨転移、乳がんの胸壁浸潤などによって起こる。
- 胸部の痛みには、胸部脊髄神経根ブロック（神経破壊または高周波熱凝固術）、脊髄くも膜下アルコール（またはフェノール）ブロック、胸部硬膜外腔・脊髄くも膜下腔への持続投与が適応となる。
- 胸部脊髄神経根ブロックでは、運動神経麻痺が起こり得る。ただし、麻痺が起こったとしても、上肢・下肢の動きには影響せず、呼吸筋の一部にしか影響しないので、神経破壊が可能である。

4. 腹部の痛み

- 腹部の痛みは、腹部内臓の腫瘍（睪がん、肝がんなど）によって起こる。内臓痛は、内臓からの求心線維である交感神経を介して生じるため、内臓神経ブロックのよい適応である。
 - ・ 上腹部の痛み：腹腔神経叢ブロック（アルコールを使用）が有効である（図3）。
 - ・ 腹部、下腹部の痛み：下腸間膜神経叢ブロック、上下腹神経叢ブロックなどがある。
- 内臓神経ブロックでは、交感神経節を破壊するため、腸蠕動の亢進が起こり、一時的に下痢をする。
- 交感神経ブロックによる起立性低血圧が起こることがある。

5. 仙骨部・肛門部の痛み

- 仙骨部・肛門部の痛みは、骨盤内腫瘍の浸潤、マイルズ手術後の肛門部痛、骨転移などで起こる。
- 仙骨部・肛門部の痛みは、脊髄くも膜下腔フェノールサドルブロックにより、長期間（3～6か月）の除痛が可能である。
- 肛門・会陰部の知覚がなくなるので、同部に違和感（「鉄板に座っているような」などと表現される）を訴えることがある。
- 排尿障害、射精障害、排便障害、下肢運動麻痺をきたすことがあるので、手技・投与量の判断など、熟練した医師によって行われるべきである。

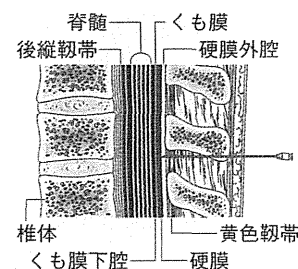
6. 下肢の痛み

- 下肢の痛みは、婦人科腫瘍、骨盤内腫瘍骨転移、リンパ浮腫、腰部脊髄浸潤、腰部脊椎転移などによって起こる。

COMMENTS

（持続硬膜外ブロックの注意点

- 感染対策が重要であり、清潔操作を行う。
- カテーテル挿入部に炎症（出血・発赤・疼痛・腫脹など）がないか、注意深く確認する。

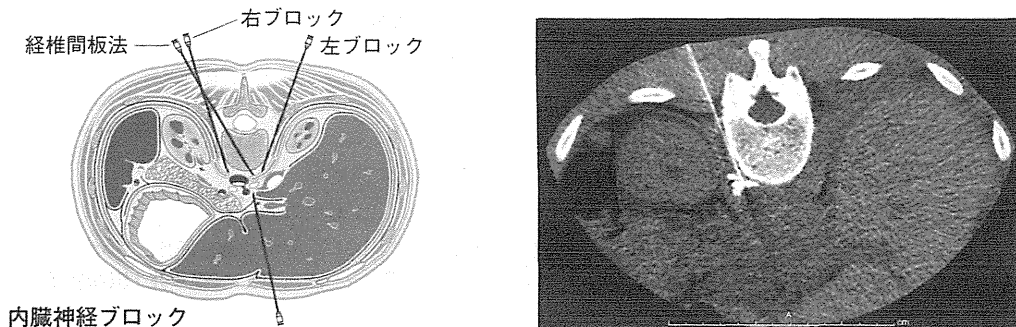


4

がん性疼痛の治療②

オピオイドによる薬物療法以外の方法

図3 CT下の腹腔神経叢ブロック



- 硬膜外腔・脊髄くも膜下腔へのオピオイド・局所麻酔薬の持続投与による神経ブロックが適応となる。
- 脊髄神経の神経破壊は、下肢の運動麻痺をもたらすことがある。そのため、除痛すること（有益性）が、ADLの低下（有害性）を上回るときに、患者や家族の同意を得たうえで慎重に実施すべきである。

7. 脊椎の痛み

- 脊椎の痛みは、椎体への直接または遠隔転移によって起こり、持続痛、動作時痛、荷重時痛として現れる。
- 硬膜外腔・脊髄くも膜下腔へのオピオイド・局所麻酔薬の持続投与が適応となる。ただし、放射線治療や経皮的椎体形成術（→p226）が有効であることも少なくないため、先にそれぞれの適応があるかを判断したほうがよい。

神経ブロックを考えたときの留意点

- 施術する専門的技術をもっている医師がいるか。
- 患者や家族に、神経ブロックによる有益性とリスクを説明し、同意を得る。
- 神経ブロック後に痛みが著しく軽減する場合、既存のオピオイドが相対的過量投与になることがあるので減量計画を立てる。
- 神経ブロック後、オピオイド減量時に退薬症候が現れることがあるので、その対策を立てる。
- 硬膜外腔・脊髄くも膜下腔への持続投与では、体外に注入デバイスを装着する必要がある。そのため、転院・退院時にそれを管理してくれる社会的資源のことまで視野に入れて、実施することが重要である（転院先が管理可能か、在宅での管理が可能か、など）。

COMMENTS

神経ブロックを行う患者へのケア

- ① ブロック実施前
 - 痛み、実施している薬物療法（種類、投与量など）を正確に把握する。
 - 十分に説明し、過度の不安や誤解を十分に取り除く。
 - 局所麻酔薬などに対するアレルギーの有無を把握することも重要。
- ② ブロック実施中
 - 急変時にすみやかに対応できるよう、救命器具を用意しておく。
 - ブロック実施中、適切な体位を保持できるよう援助する。
- ③ ブロック実施後
 - ブロック施行後の安静度・安静時間を確認し、患者に説明する（不安の軽減）。
 - 痛みを正しく再評価する。

- オピオイドの全身投与で痛みを軽減することができず、上記留意点がクリアされていれば、躊躇することなく神経ブロックの適応について検討すべきである。
(服部政治)

事例

患者の状態

50歳代、男性、膵臓がん術後再発。

主訴：持続性的の上腹部痛で眠ることもできない。内服できない状態にて、以下の疼痛治療が行われていた。

★デュロテップ®MTパッチ200 μ g/時（16.8mg/パッチ2枚貼付）。レスキューとしてフェンタニル注150 μ g/回

現在の状況

持続的な腹痛のため、ベッド上で横向きになり、腹部を抱えた状態で日中のほとんどを過ごしている。慢性的な不眠状態。上記の疼痛治療でもほとんど除痛できず、レスキューを使用すると、痛みはあまり軽減せず、ただボーっとしてしまうので、怖くてほとんど使用していない状態である。

ケタミン®を眠気と不快感のため中止した経緯がある。また、その他の鎮痛補助薬は、これまですべて無効。そのため、疼痛管理を目的に緩和ケアチームに紹介された。主治医は1か月程度の余命とみており、できれば在宅への移行を望んでいる。

治療方法の検討

考えられるその他の鎮痛法は、硬膜外モルヒネ投与、脊髄くも膜下モルヒネ投与、内臓神経ブロック（腹腔神経叢ブロック）、鎮静、である。患者のQOLを考慮すると、鎮痛方法の選択は、①内臓神経ブロック、②脊髄くも膜下モルヒネ投与、③硬膜外モルヒネ投与、④鎮静、という順番になる。そこで、まずは、内臓神経ブロックを実施した。

神経ブロック施行後のながれ

- ①透視下に左右腹腔神経叢ブロック（神経破壊薬99.5%アルコール注入）を実施。直後より腹部の痛みが軽減したことを実感する。ブロック実施時にデュロテップ®MTパッチを1枚剥がした。
- ②腹臥位のまま1時間安静ののち病棟へ。翌朝までベッド上安静が指示された。
- ③明け方、病棟看護師が呼吸抑制（4回/分）に気づく。患者に声をかけをしたところ、反応あり。モニターを装着しDrを呼ぶ。本人の意識状態は清明であるものの、呼吸数は5～6回/分。痛みはまったくない。この段階で、残りのデュロテップ®MTパッチを剥がす。
- ④翌日正午には呼吸数も回復（15回/分程度）、腹痛なし、廊下を歩行するまでに回復した。
- ⑤夜間、不安が強くなり眠れない。冷汗、四肢震戦、下痢あり。レスキューのフェンタニル50 μ gを静注したところ、症状改善。
- ⑥その後、同様の症状が2日間続くが、フェンタニル静注（レスキュー）の回数は減り、中止となった。
- ⑦持続性的の上腹部痛は、ほとんどなくなっている。下腹部の痛みが残存したものの、デュロテップ®MTパッチ50 μ g/時（8.4mg）の再開でNRS 0となり、自宅退院となった。

看護師がおさえておきたいポイント

- ①神経ブロック施行後は、監視を強化し、オピオイドの減量を急ぐ。神経ブロックでは劇的に除痛できることがあるので、それまで使用していたオピオイドを必要としなくなり、相対的過量投与となることがある。「③」で発生した呼吸抑制は、皮下に残存するフェンタニルの過剰が原因だと考えられる。大量のオピオイドを使用している患者の神経ブロック時は、急速に減量することを考えなくてはならない。
- ②オピオイドの減量に伴う退薬症候には、レスキューで対応：急速なオピオイドの減量は、退薬兆候を起こすことがある。「⑤」で見られた症状は、退薬症候の典型例である。この場合、それまで使用していたレスキューの約半分量を投与して退薬症候に対処する。症候の発現回数は徐々に減り、レスキューを使用する回数も減ってくるはずである。
- ③神経ブロック実施後のアセスメントが重要：神経ブロック後は、奏功すると痛みが瞬時に消えることがある。バイタルサインや症状の変化を予測しながら看護にあたり、迅速に対応できるようにすることが重要である。また、神経ブロック後は著しく痛みが軽減するが、完全にオピオイドを中止できるとは限らない。必要に応じてオピオイドを低用量から開始して、再度タイトレーションを行う必要がある。
(服部政治)

Q24

モルヒネ（内服・注射・坐薬）について教えてください

A24

モルヒネはオピオイド受容体に作用する医療用麻薬（オピオイド）の代表的なもので、医療の現場で古くから強力な鎮痛薬として使用されています。日本では、がん性疼痛に対する治療薬として多くの剤型が発売されています。



エビデンスレベル I

回答者

服部政治

1. モルヒネの鎮痛効果

- モルヒネは、 μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体に作用し、中枢神経系における痛覚伝達の抑制と下行性抑制系を賦活化させることで鎮痛作用を発揮するとされています（図1）¹⁾。
- なかでも鎮痛効果を主に司っている μ 受容体は、神経終末や中枢神経系に多く分布しています。つまり、モルヒネが体に投与されると、痛みが最初に伝達される一次感覚神経終末の μ 受容体に作用し、神経伝達物質のグルタミン酸やサブスタンスPの遊離を抑制します。同時に、脊髄後角神経の興奮を抑えることでより痛み刺激を伝導しにくくします。また、下行性痛覚抑制系を賦活化させることでさらに痛覚を伝導しにくくします。さらに上位中枢にも作用して、大脳皮質や視床での痛覚伝達も抑制されます。

2. モルヒネ製剤の種類

- モルヒネは最も多く剤型の揃った薬剤です。2009年現在本邦で使用可能なモルヒネ製剤とその特徴を表1に示します²⁾。散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、坐薬、注射薬があります。それぞれの剤型や投与経路で作用発現時間、持続時間は少しずつ異なりますので、投与する時の患者さんの状態（内服可能か否かなど）や痛みの特徴（持続的に痛いのか、時々強い痛みが襲うのかなど）を考慮し、適した剤型・規格を選ばなくてはなりません。

3. モルヒネ製剤の使い分け

- 二通りの分け方があります。それは、a) 痛みのパターン、b) 投与経路で選ぶことになります。
- a) 痛みのパターン
- がんの痛みを、持続する痛みと突出する痛みに分けると、

持続する痛みには徐放性のものを、突出する痛みには速効性のものを投与します（図2）。

- 作用発現時間が早く持続時間の短いものをレスキュー剤として、持続時間の長いもの（徐放製剤）を持続痛に対する薬剤として使用します。

b) 投与経路

- モルヒネを使用する場合、経口投与が第一選択となります。しかしながら病期や病態によっては投与経路を変更しなくてはなりません。一般的な選択基準を以下に示します。
- ① 経口投与 → 推薦される一般的な投与経路
- ② 経直腸投与 → 経口不能な場合に選択
- ③ 皮下・筋肉内 → 消化管吸収ができない時、急な激痛（筋肉内）
- ④ 静脈内 → 消化管吸収ができない時、急な激痛、痛みの変動が激しい時
- ⑤ 硬膜外腔 → 痛みが限局している時、モルヒネ総投与量を減らしたい時
- ⑥ くも膜下腔 → 難治性がん性疼痛の時、①～⑤で除痛できない時、除痛するには鎮静以外に方法がない時、全身に多発する難治性がん性疼痛の時など

- このように、患者さんの痛みのパターンやモルヒネの吸収可能な経路を考慮しながら疼痛管理を行うことが必要です。⑤、⑥に関しては麻酔科ペインクリニック医師に協力を要請するようにしましょう。

- また、投与経路によって鎮痛に必要なモルヒネの量も異なってきます。一般的に経口のモルヒネ量を1とした時、皮下・静脈内投与では1/2～1/3の量で、硬膜外腔では1/10～1/20の量で、くも膜下では1/100～1/200の量で同じ鎮痛効果が得られるとされています。そのためモ

ルヒネの副作用で増量できない場合などは、投与経路を変えることで総投与量を減らすことも可能となります。

4. モルヒネの副作用対策

●モルヒネの副作用はオピオイドの副作用に代表されるもので、嘔気・嘔吐、便秘、眠気、皮膚掻痒、めまい、せん妄などがあります。重篤なものとして呼吸抑制がありますが、ほとんどの場合は過量投与が原因であるため慎重に使用していれば問題となることはありません。臨床で特に問題となるのは、嘔気、便秘、眠気でしょう。

a) 嘔気・嘔吐

●モルヒネ投与開始時期の嘔気は中枢のドーパミン受容体の刺激によるものが多く、プロクロルペラジン（ノバミン[®]）やハロペリドール（セレネース[®]）などを使用します。投与開始から2週間以上経って出現した嘔気・嘔吐では、胃内容停滞によるものが考えられるのでドンペリドン（ナウゼリン[®]）やメトクロプラミド（プリンペラン[®]）を使用します。

b) 便秘³⁾

●便秘対策は、モルヒネに限らずオピオイド使用時には大変重要になります。水分摂取、食物繊維の摂取、適度な運動という便秘対策の基本は忘れないようにしなくてはなりません。食物繊維はなかなか十分量摂取することができませんが、最近では食物繊維だけを製品化した「サ

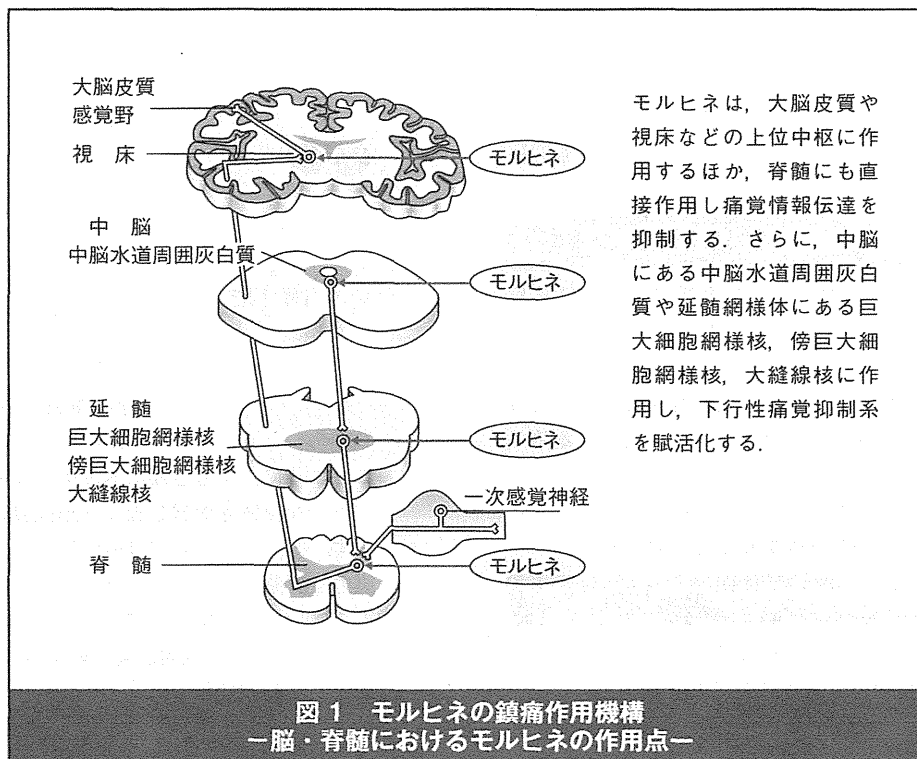
ンファイバー[®]」などがあるので、有効に利用してみるのも一つの手です。一般的な考え方としては、塩類下剤のマグネシウム製剤などで便を柔らかく維持し、大腸刺激作用のあるセンナ剤やピコスルファートを投与します。オピオイドを開始したと同時に必ず便の性状の観察と便秘薬の細かい調節をするようにしましょう。

c) 眠気

●眠気は投与開始時期、増量期に起こることが多いですが、ゆさぶっても起きないような状態や呼吸抑制が起こるようなでない限りは、眠気は耐性ができやすいので2～3日は様子を見るようにしましょう。

d) せん妄⁴⁾

●腎機能が低下している患者さんでは、モルヒネの代謝産物の蓄積によってせん妄や幻覚などの精神症状が出やすいので注意が必要です。モルヒネが原因と思われるせん妄が出現した場合は、痛みの訴えがなくなれば50%ずつ減量していきます。ただし、モルヒネ投与中の患者さんでせん妄症状が起こった場合、脱水、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、高アンモニア血症、脳転移、悪液質、ステロイド投与、全身状態の悪化、通常の心因反応など他の要素が原因のことが多いので、モルヒネを減量・中止するだけでなく、せん妄出現時には他の原因検索と対策をすることを忘れないようにしましょう。



モルヒネは、大脳皮質や視床などの上位中枢に作用するほか、脊髄にも直接作用し痛覚情報伝達を抑制する。さらに、中脳にある中脳水道周囲灰白質や延髄網様体にある巨大細胞網様核、傍巨大細胞網様核、大縫線核に作用し、下行性痛覚抑制系を賦活化する。

(文献1より転載)

表 1 日本で使用可能なモルヒネ製剤

名称	規格	商品名	製薬会社
モルヒネ塩酸塩	原末	日本薬局方塩酸モルヒネ	三共 塩野義製薬 武田薬品 大日本住友製薬
塩酸モルヒネ錠	10mg 速放錠	日本薬局方塩酸モルヒネ錠	大日本住友製薬
塩酸モルヒネ液剤	5mg・10mg スティック	オプソ内服液	大日本住友製薬
硫酸モルヒネ徐放製剤	10・30・60mg 錠	MS コンチン錠	塩野義製薬
	2%または6%徐放性細粒の10・20・30mg 包装	モルベス細粒	藤本製薬
	徐放性カプセル(10・30・60mg)	MS ツワイスロン	日本化薬 帝国製薬
	20・30・60mg 徐放性カプセル	カディアンカプセル	大日本住友製薬
	20・60・120mg スティック入り徐放性顆粒	カディアンスティック	大日本住友製薬
塩酸モルヒネ徐放製剤	20・30・60・120mg 錠	ピーガード錠	田辺製薬
	30・60・120mg	バシーフカプセル	武田薬品
塩酸モルヒネ坐剤	10・20・30mg 坐剤	アンベック坐剤	大日本住友製薬
塩酸モルヒネ注射液	10mg/1mL アンプル	日本薬局方塩酸モルヒネ注射液	三共 塩野義製薬 武田薬品 大日本住友製薬 田辺製薬
	50mg/5mL アンプル		
	200mg/5mL アンプル		

(文献2より引用・一部改変)

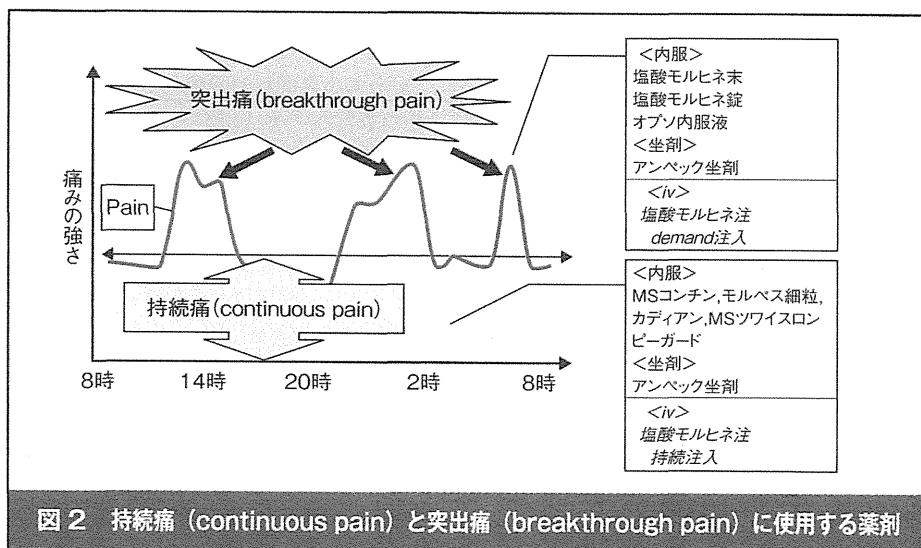


図 2 持続痛 (continuous pain) と突出痛 (breakthrough pain) に使用する薬剤

ワンポイントアドバイス

- 1) 患者さんの状態を考慮してモルヒネの剤型を選ぼう。
- 2) 便秘対策を忘れずに。注意深い監視・調節を！
- 3) 眠気は耐性形成が早い。
- 4) せん妄の時は他の原因検索を忘れずに！



参考文献

- 1) 南 雅文：オピオイドの鎮痛作用。“オピオイド”並木昭義，表 圭一 編。克誠堂出版，pp20-32，2005
- 2) 武田文和：“がんの痛みの鎮痛薬—治療マニュアル—改訂第2版”金原出版，2005
- 3) 小川節郎：“ペインクリニックのためのオピオイドの基礎と臨床”真興交易医書出版部，2004
- 4) 小川道雄：“一般病棟における緩和ケアマニュアル”へるす出版，2005

Q26

オキシコドン内服薬について教えてください

A26

オキシコドンはモルヒネと同じ「オピオイド」で、モルヒネ製剤と比較して活性代謝産物が少なく、腎機能が低下した患者さんにも使用でき、がん性疼痛に使用する内服オピオイドの第一選択薬になりつつあります。



エビデンスレベルII

回答者

服部政治

1. オキシコドンの鎮痛効果¹⁾

- オキシコドンの化学構造には初回通過効果を受けにくくする特徴があり、生物学的利用率は約60～90%と臨床使用されるオピオイドの中で最も高いです（モルヒネ20～30%）。このため血中濃度はモルヒネに比べて安定していると考えられています。
- オピオイド受容体では μ 、 κ 受容体に主に作用することで鎮痛効果を発揮する一方で、アセチルコリン遊離による鎮痛作用も併せもっています。
- さて、モルヒネを内服した場合は、モルヒネそのものと代謝産物のモルヒネ6グルコナイドが鎮痛効果を示します。そのため腎機能低下のある患者さんでは代謝産物が蓄積して副作用が増強したり、調節が難しくなっていました。オキシコドンの場合は、活性のある代謝産物（オキシモルフォン）が無視できる程度の量しかできないため、腎機能障害のある患者さんでも代謝産物の蓄積を考えなくてもよく、オキシコドンだけの薬理活性をみればいいので比較的安心して使用することができます。

2. オキシコドン錠の早い作用発現時間と長い持続時間

- オキシコドン錠は、内服してから1時間くらいで鎮痛効果が現れ、効果が12時間持続するとされています。この早い鎮痛効果の発現と長い持続時間は、製剤のコティング技術とそれによってもたらされた二相性の放出機構（アクロンチンシステム）に、その秘密が隠されています²⁾。
- オキシコドン錠の外套は、水に溶ける部分と水に不溶の部分とで構成され、まず内服すると水溶性の部分がすぐに溶け出して表層近くにあるオキシコドンが一気に放出されます。これが第一段階の放出で、早い鎮痛効果の

発現の秘密です。その後、外套に空いた穴を通して徐々に水溶性の部分が溶け出して徐放性を12時間保つとされています。

3. オキノーム[®]でのレスキュー対応

- オキノーム[®]散は内服してから15～20分で鎮痛効果が現れ、効果は約6時間持続するといわれています。
- オキシコドン錠を併用している時のレスキューとして使用され、その1回量の目安はオキシコドン1日使用量の1/4～1/8とされています。

4. オキシコドンの副作用

- オキシコドンの副作用は、モルヒネと同様オピオイドに代表されるもので、嘔気・嘔吐・便秘・眠気・めまいなどがあります。重篤なものとして呼吸抑制がありますが、ほとんどの場合は過量投与が原因であるため慎重に使用していれば問題となることはありません。臨床で特に問題となるのは、嘔気、便秘、眠気でしよう、それぞれの副作用対策についてはQ24「モルヒネについて教えてください」を参照してください³⁾。
- オキシコドンとモルヒネの副作用の発現率で異なる点として明らかになっているのは、皮膚症状と精神症状です。これらの副作用はオキシコドンではモルヒネと比べると有意に少ないことが報告されています（図1、2）。

5. 他のオピオイドとの強さの比較

- 日本で使用できる強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルに代表されます。内服モルヒネを1とした時、オキシコドンは1.5倍の強さがあり、フェンタニルは100倍の強さがあるといわれ⁴⁾、これを「効力比」といいます（図3）。逆に、ある痛みを取るのに必要なモルヒネ量を1とした時、必要となるオキシコドンの

量は2/3、フェンタニルは1/100となり、これを「等鎮痛用量」といいます。表1に各オピオイド間の等鎮痛用量を示します。効力比や等鎮痛用量は比較的低用量～中等量のオピオイドでは妥当性がありますが、高用量の場合はあてにならないので注意が必要です。

6. オキシコドン製剤のこれから

●オキシコドン製剤は、欧米では、古くは1914年から抜歯

後の鎮痛薬として使用されてきた医療用麻薬です。また1995年には米国でオキシコドン錠が発売になり、世界では内服オピオイドの第一選択薬となっています。本邦でも2003年にオキシコドン錠が、2007年にオキノーム散が発売となり、がん性疼痛管理の主役になりつつあります。最近では、オキノーム散の10mg規格が出たため、さらに使いやすくなっています。

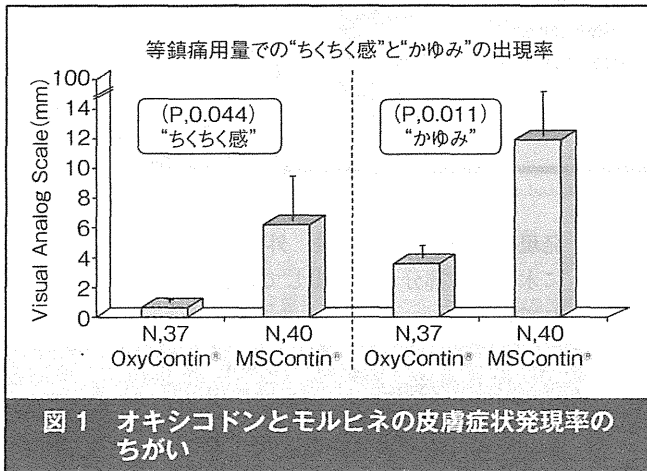


図1 オキシコドンとモルヒネの皮膚症状発現率のちがい

(Euro J Pain 1998 ; 2 : 239-249)

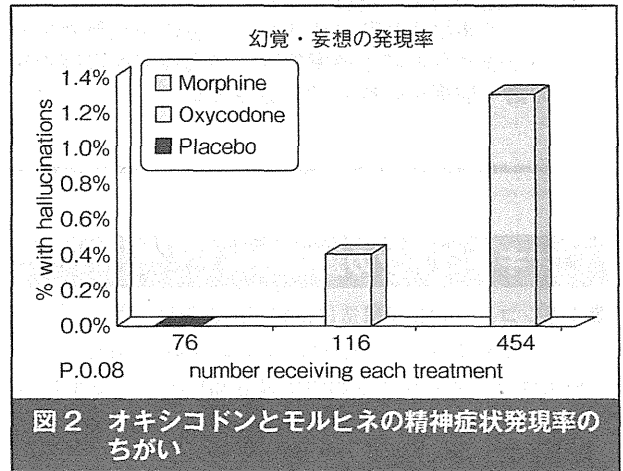


図2 オキシコドンとモルヒネの精神症状発現率のちがい

(EFIC 1997 ; 366)

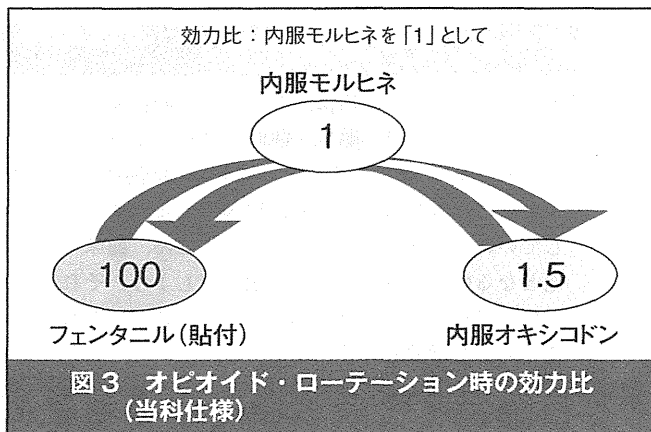


図3 オピオイド・ローテーション時の効力比 (当科仕様)

表1 オピオイド・ローテーション時の等鎮痛用量換算表 (当科仕様)

オキシコドン徐放剤	硫酸モルヒネ徐放剤	経皮吸収型フェンタニル貼付剤 (デュロテップMTパッチ)
20～60mg/日	30～90mg/日	25μg/時 (4.2mgパッチ)
60～100mg/日	90～150mg/日	50μg/時 (8.4mgパッチ)
100～140mg/日	150～210mg/日	75μg/時 (12.6mgパッチ)

オキシコドン徐放剤 = 2/3 硫酸モルヒネ徐放剤

フェンタニルパッチ = 1/100 硫酸モルヒネ徐放剤

(Medicament News 第1770号, 2003より改変して引用)

ワンポイントアドバイス

- 1) オキシコドンは経口オピオイドの第一選択薬といえるでしょう。
- 2) 便秘対策を忘れずに、注意深い監視・調節を!
- 3) 低用量製剤 (5mg) があるので細かい用量調節が可能。
- 4) 強オピオイドであり、モルヒネ、フェンタニル同様、痛みに応じて増量することが可能です。



参考文献

- 1) 小川節郎：“ペインクリニックのためのオピオイドの基礎と臨床” 真興交易医学書出版部, 2004
- 2) 並木昭義, 表 圭一：“オピオイド Opioid” 克誠堂出版, pp20-32, 2005
- 3) 武田文和：“がんの痛みの鎮痛薬—治療マニュアル—改訂第2版” 金原出版, 2005
- 4) 小川道雄：“一般病棟における緩和ケアマニュアル” へるす出版, 2005

難治性疼痛の 薬物療法

昭和大学病院緩和ケアセンター長

樋口比登実 編

南山堂

耐性や依存性抑制作用が認められており、オピオイドだけではコントロールのつかない痛みやオピオイドの効きにくい痛みに用いられている。ケタミン 5 mg の静脈内投与で疼痛コントロールが得られるようになることもあり、その 1～2 回/日の定期的な投与でオピオイドの量が減らせる症例も経験する。

NMDA 受容体拮抗薬は、主に神経障害性疼痛などの難治性疼痛に有効となることがある。特に中枢性疼痛に対する効果が期待され、がん性疼痛にはよい適応となると考えられる。それ自体の鎮痛効果よりも痛みの増幅を抑制する作用が中心となり、オピオイドに対する相乗効果、耐性や依存性抑制作用も認められている。

現在、臨床的に用いることが可能で効果が期待できる NMDA 受容体拮抗薬は、ケタミンのみとなっている。一方、ケタミンが麻薬に指定されたことで以前より臨床使用に制限が生じ、使用適応の選択がさらに狭くなった。その中でケタミンの臨床的研究がさらに検討されていくことが望まれる。また今後、有用かつ安全な他の NMDA 受容体拮抗薬の研究・開発や臨床的検討が進められることが期待される。

(田邊 豊)

◆参考文献◆

- 1) 田中千賀子, 加藤隆一 (編): NEW 薬理学第 4 版. 南江堂, 2002.
- 2) 鈴木 勉: NMDA 受容体拮抗薬としてのケタミンの基礎知識. ペインクリニック, 24: 469-476, 2003.
- 3) 水島 裕 (編): 今日の治療薬. 南江堂, 2007.
- 4) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al.: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain, 118: 289-305, 2005.
- 5) 小川節郎: 薬理的疼痛機序判別試験 (ドラッグチャレンジテスト). ペインマネジメント, 南江堂, 77-81, 2004.
- 6) (編) 後藤文夫, 小川節郎, 宮崎東洋, 山本隆充, 大淵敏樹, 小林一太, 他: ケタミン点滴療法. ペインクリニック, 29: S 263-20, 2008.

6. 今後導入予定の鎮痛薬

わが国でも、難治性疼痛患者に対するオピオイドの導入が望まれており、認められる予定である。ここでは導入予定および最近導入されたオピオイドを紹介し、難治性疼痛患者への適応拡大の際の参考に役立てていただきたい。

がん患者ではその治療経過中に疼痛管理が非常に重要なポイントとなることはすでに常識となっている。がん性疼痛管理法は、WHO (World Health Organization 世界保健機関) が提唱した 3 段階除痛ラダー方式に準じて、第 1 段階の NSAIDs, アセトアミノフェン, 鎮痛補助薬から開始して、それでも除痛ができない場合は第 2 段階でリン酸コデインなどの弱オピオイドを、そして第 3 段階で強オピオイドを使用することが一般化している (図

IV-20). わが国では2002年から2007年までに第3段階で使用する強オピオイドの種類が増え、がん疼痛管理が大きく進歩したといえる。一方で、第2段階で使用されている弱オピオイドはリン酸コデインだけであり、ほかに選択肢がない。

第3段階では、注射薬として塩酸モルヒネ注射剤、クエン酸フェンタニル注射剤、塩酸オキシコドン複合剤が、内服薬として硫酸モルヒネ徐放剤、塩酸オキシコドン徐放剤、塩酸モルヒネ製剤が、坐薬として塩酸モルヒネ坐剤が、そして貼付剤として経皮吸収型フェンタニル貼付剤 transdermal therapeutic system-fentanyl (TTS-fentanyl) が使用可能である。モルヒネ製剤には多くの剤形がある一方、オキシコドン、フェンタニル製剤は剤形が限られているという現状がある (表IV-35)。

近年がん性疼痛に使用されるオピオイドは増えたものの、先進諸国から比べると弱オピオイドの種類や強オピオイドの剤形は乏しく、新たな薬剤、剤形の承認・発売が囑望されている。

そこで、導入予定のトラマドール、フェンタニル飴および導入されたフェンタニルマトリックスについて述べる。

トラマドール

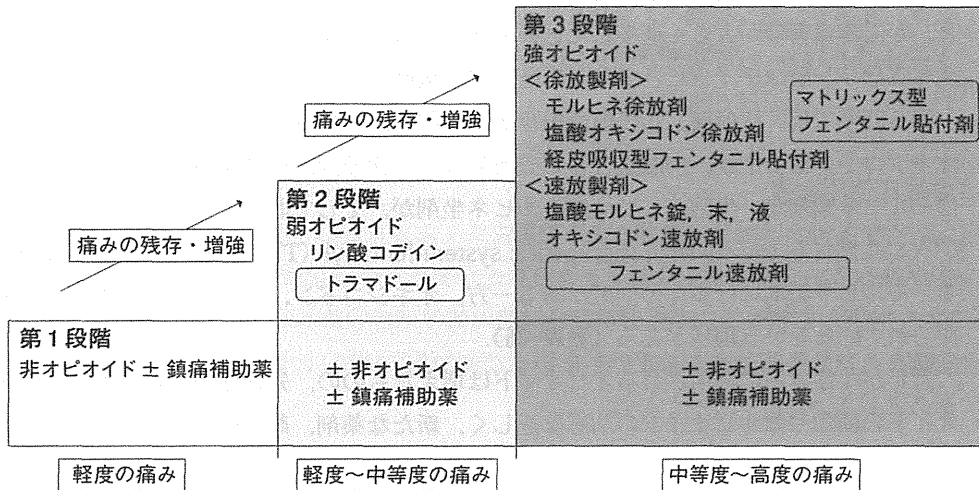
1◆トラマドールとは

トラマドール tramadol は、オピオイド受容体に作用する鎮痛薬であるが、 μ 受容体に対しては中等度の親和性をもつ一方で、 κ 、 δ 受容体にはほとんど親和性をもたないとされている。 μ 受容体に対する親和性はコデインの1/10、モルヒネの1/6,000と非常に弱い。オピオイド受容体に対するKi値を表IV-36に示す。一方、下行抑制系に対してはセロトニン・ノルアドレナリンの再取り込みを阻害することで賦活化して鎮痛効果を発揮する“atypical”な鎮痛薬である。

トラマドールを内服した場合、Tmax (最高血中濃度到達時間) は約2時間とされ、単回投与時のバイオアベイラビリティは68%、継続投与では90~100%とモルヒネ (30%) のそれよりも高い。代謝は肝臓でCYP2D6により脱メチル化され腎臓から排泄される。活性代謝産物に、トラマドールよりも μ 受容体に対して300~400倍の親和性をもつO-desmethytramadolがある。トラマドールの血中濃度半減期は約5~6時間、代謝産物は約8時間であり、肝機能や腎機能が低下している患者では、半減期が約2.5倍になる。

主な副作用は嘔気、嘔吐、めまい、倦怠感、発汗、口渇、眠気、起立性低血圧である。トラマドールが発売された後の市販後調査報告では嘔気3.4%、めまい1.5%、嘔吐1.1%、重篤な有害事象はないとされている。他の強オピオイドの副作用と比べてトラマドールが優れている点は、消化管運動抑制作用が弱く、Oddi括約筋の収縮作用もなく、消化管症状 (便秘やイレウスなど) の強いがん患者への使用に適している薬剤である。

また、多幸感はほとんどなく精神依存を起こす確率は100,000人に1人といわれ、実際に精神依存をきたした人の97%に薬物依存の既往があり、薬物よりも患者背景によるものが主とされている。



表IV-35 日本で使用可能な強オピオイド一覧

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
徐放剤	MSコンチン® ピーガード® バシーフ® カディアン® MSツワイスロン® モルベス細粒®	オキシコンチン®	デュロテップ®MTパッチ
速効剤	塩酸モルヒネ錠® 塩酸モルヒネ末 オプソ内服液®	オキノーム散®	治験中® (OTFC)
坐薬	アンベック坐薬®	未発売	未発売
注射薬	塩酸モルヒネ注® アンベック注®	バビナール注®注)	フェンタニル®

注) バビナール®注はオキシコドンとヒドロコタルニンの複合剤。

表IV-36 トラマドールのオピオイド受容体に対する親和性 (Ki 値)

薬品名	μ受容体	δ受容体	κ受容体
モルヒネ	0.00034	0.092	0.66
デキストロプロボキシフェン	0.034	0.38	1.22
コデイン	0.2	5.1	6.0
トラマドール	2.1	57.6	42.7
イミプラミン	3.7	12.7	1.8

(参考文献 Hennies より引用)

2 ◆用法・用量

トラマドールを処方する際には、他のオピオイドと同じように嘔気の副作用対策としてプロクロナゾール（ノバミン®30mg/日）を処方する。

トラマドールの初期用量は、100mg/日（1日4回分割）で開始し、痛みの程度に応じて50%ずつ増量・タイトレーションしていく。400mg/日を超える量が必要な場合はモル

ヒネ、オキシコドン製剤へと変更する。変更する場合の等鎮痛用量は、モルヒネでトラマドールの1/4～1/5量とされているが、トラマドール400～600mg/日からの変更では経口モルヒネ60mg/日で開始する。

3◆臨床使用報告

トラマドールは海外ですでに多く使用されており、経口、注射、坐剤について多くの報告がある。がん性疼痛に対するトラマドール使用後の満足度については、70～100%の患者で“満足”と答えている報告が多い。他の報告では約70%の患者が平均28日で600mg/日を超えたためモルヒネへと変更していることから、WHOの第2段階の薬剤として有用であるとしている。

4◆今後の有用性

2008年現在、わが国で使用されているWHOラダー第2段階薬はリン酸コデインである。しかしながら、リン酸コデインにはモルヒネと同様の副作用があり、特に便秘症状で悩まされることが多い。トラマドールが承認、発売されれば、消化管運動抑制作用が弱いことから、リン酸コデインに代わる第2段階の薬剤としてその有用性に強く期待できる。また、トラマドールは下行抑制系の賦活化作用を有するため、神経障害性疼痛に対する効果も期待できる。さらに、トラマドールは麻薬・向精神薬の指定を受けておらず、薬剤管理面からも使用しやすいという利点もある。しかしながらトラマドールで対応できない痛みになった場合には、速やかに強オピオイドへの変更を検討することを忘れてはならない。

このように、トラマドールはオピオイドの開始薬として、WHOの第2段階の薬剤として、また他のオピオイドで効果が得にくい神経障害性疼痛で難渋した場合の選択肢の1つとしてその有用性が期待される。

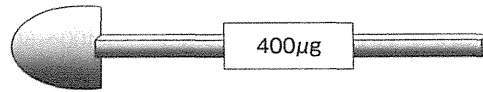
フェンタニル飴 oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC)

1◆フェンタニルとは

フェンタニルは1959年にモルヒネ系薬物とは化学構造の異なる4-anilidopiperidine系鎮痛薬として合成され、強力、速効型の麻薬性鎮痛薬として世界で汎用されている。モルヒネが μ_1 、 μ_2 オピオイド受容体に作用することで強い鎮痛効果と便秘を引き起こすのに対し、フェンタニルは便秘を引き起こすとされる μ_2 オピオイド受容体よりも μ_1 オピオイド受容体への選択性が非常に高いため、便秘を起しにくいと報告されている。

また、フェンタニルは肝臓でCYP3A4によってN-脱アルキル化と水酸化によって代謝を受け、ほとんど薬理的活性のない代謝産物ノルフェンタニルとなり、大部分が尿中に排泄される。活性代謝産物がほとんどないため、腎機能の悪化した患者でも利用できる利点がある。

現在フェンタニルは、全身麻酔時の鎮痛薬として、激しい疼痛に対する注射薬として、がん性疼痛に対する貼付剤として使用されている。がん性疼痛領域では、どうしても便秘



図Ⅳ-21 OTFC のイメージ図
15分かけて頬粘膜へ擦りつける。

の調節が困難な症例や経口不能となった患者に多く使用される。その一方で、突出痛に対する速放剤が注射剤しかないため、使用法の容易な剤形の承認が望まれている。欧米では、口腔粘膜からの吸収による速放性フェンタニルとして OTFC (Actiq[®]) が発売されており、持続痛を経皮吸収型フェンタニル貼付剤で、突出痛を OTFC で抑えるという疼痛治療が可能となっている。

2 ◆ OTFC の特徴

OTFC はクエン酸フェンタニルの口腔内粘膜投与を目的とした製剤である。クエン酸フェンタニルを添加剤とともに圧縮成型した薬物成型部分に樹脂製の持ち手部分を取り付けた“キャンディー”のような形をした剤型である (図Ⅳ-21)。持ち手の棒があるため、過量投与となったときは、すぐに取り出し投与を中止することができる。

米国では200, 400, 600, 800, 1,200, 1,600 μg の6規格があり、 C_{max} および $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量依存性に増加する。本剤を投与した場合、25%が頬粘膜から吸収され、残りの75%は嚥下され消化管からゆっくり吸収され、そのうち1/3は肝臓や腸で初回通過効果を受けないとされている。つまり、口腔粘膜で吸収された後、消化管壁面からゆっくりと吸収されて投与された1/4の量が持続的に全身に供給されることになる。

3 ◆ 用法・用量

口腔粘膜投与の仕方は、OTFC を頬粘膜に15分かけて全量を擦りつける。15分以上かかるとレスキューとしての十分な効果を得られない可能性があるので注意が必要である。投与量の決定は、漸増による至適用量決定法を用いて200 μg から開始し、投与終了15分後 (投与開始30分後) に鎮痛効果が得られなければ同量を追加する。増量は一度に2回までとし、その後漸増して突出痛が消えるまで増量して至適投与量を決定する。決定後は突出痛出現時にレスキューとして使用し、1日5回以上になったら徐放性オピオイドの増量を検討する。

4 ◆ 日本での位置づけ

わが国では、がん性疼痛の持続痛に経皮吸収型フェンタニル貼付剤がすでに使用されているが、突出痛に使用できるフェンタニルがない。持続痛をフェンタニルで抑えながら、突出痛を塩酸モルヒネ製剤またはオキシコドン速放剤で対応しているのが現状である。モルヒネ・オキシコドンで嘔気、嘔吐が出現した場合にその対処に難渋する。なるべく同一薬剤、モルヒネ徐放剤にはモルヒネ速効剤で、オキシコドン徐放剤にはオキシコドン速効剤で、そして経皮吸収型フェンタニル貼付剤には OTFC で疼痛管理をするほうが管理が複

雑化しないですむ。

また、経皮吸収型フェンタニル貼付剤は経口不能となった患者に使用されることが多く、その際の突出痛に対しては内服をさせることはできない。OTFCのように口腔粘膜投与ができる剤形が早く承認、発売されることが望まれる。

フェンタニルマトリックス

1◆経皮吸収型フェンタニル貼付剤とは

経皮投与できるフェンタニルは2002年3月に経皮吸収型フェンタニル貼付剤（デュロテップ[®]パッチ）として発売され、初めてモルヒネから変更することができる強オピオイドとして、わが国のがん性疼痛管理の進歩に大きく寄与した。その利点として、経皮吸収が可能なこと、3日間貼付が可能なこと、他の強オピオイドに比べ便秘の発現率が低いこと、消化管吸収が不可能となった患者でも継続して使用が可能なことなどがあげられる。一方、欠点として発熱・発汗のある患者で使用しにくいこと、細かい用量調節がしにくいこと、リザーバータイプであるため体表面の凹凸に合わせて貼ることが困難なことなどがあげられる。

2008年7月マトリックス型フェンタニル3日型が導入され、リザーバー型の貼付剤と完全に入れ替わった。マトリックス型のフェンタニルには、1日貼付型（申請中）のものもある。まず、マトリックス型がリザーバー型（旧デュロテップ[®]パッチ）と比べてどのような利点があるのか、そして1日貼付型と3日間貼付型とを比較する。

2◆リザーバー型とマトリックス型（図IV-22）

リザーバー型は、支持体に囲まれた薬物貯蔵層にゲル状にフェンタニルが放出制御膜を通して粘着層より皮膚に浸透する機構である。一方マトリックス型では、支持体の下にある薬物含有層が直接皮膚に接触して薬剤を投与する。マトリックス型が従来のリザーバー型よりも優れている点について示す。

1) 薬剤の漏出がない

リザーバー型のように支持体の破損による高濃度の薬液漏出が起こる危険性がない。通常の使用方法では薬液漏れ（過失、故意ともに）による急性中毒を引き起こすことがない。

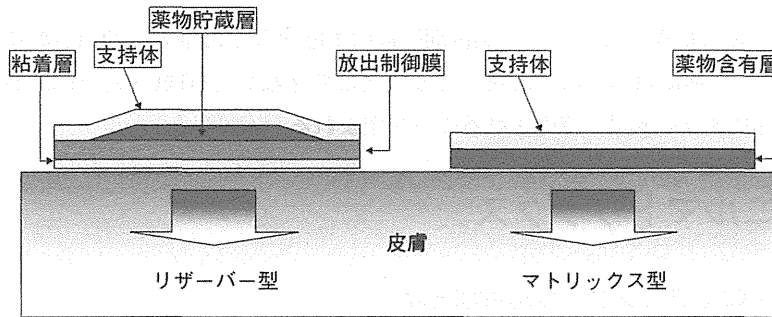
2) 薬剤の抽出ができない

薬物貯蔵層がないため、リザーバー型のように薬剤をゲルと一緒に抜き取るといった意図的な用途外使用に悪用される可能性が少ない。

3) 低用量のものが使用可能

リザーバー型と異なり、皮膚に接している面自体が薬剤貯蔵層であるため放出膜を介することがなく、低用量のものが使用可能となる。

注) マトリックス型のフェンタニル貼付剤は、その表示が従来の含有量と異なるため、放出量（ $\mu\text{g/hr}$ ）の表示を確認して使用すること。



図Ⅳ-22 リザーバー型とマトリックス型

表Ⅳ-37 フェンタニル MT パッチの投与量換算表

デュロテップ [®] MT パッチ	2.1mg/3日毎	4.2mg/3日毎	8.4mg/3日毎	12.6mg/3日毎
フェンタニル放出速度	12.5 μg/時	25 μg/時	50 μg/時	75 μg/時
モルヒネ経口	30mg/日	60mg/日	120mg/日	180mg/日
リン酸コデイン	180mg/日			
フェンタニル注射剤	<0.3mg/日	0.3~0.8mg/日	0.9~1.4mg/日	1.5~2.0mg/日

3 ◆ 1日貼付型と3日貼付型

1) 1日貼付型が3日貼付型に勝る点

- ・日本人の習慣として1日1回入浴ができることが理想であり、貼付剤はなるべくなら毎日貼り替えることが望まれる。
- ・鎮痛用量に足りない場合に1日ごとに増量することが可能である。タイトレーションが行いやすい。
- ・毎日貼り替えであれば、張り替え日を設定する必要がない。

2) 3日貼付型が1日貼付型に勝る点

- ・自身で更新が不可能で訪問看護や往診で在宅管理されている患者では、毎日貼り替えるよりも3日に一度の訪問時の更新のほうが適している場合がある。

以上より、マトリックス型のフェンタニル MT パッチ（低用量規格承認）が発売され、WHO 式除痛ラダー第2段階の時点で経口不能となってしまったような症例では、その有用性が高まった（表Ⅳ-37）。

ここまで、新しい鎮痛薬3剤の特徴とその位置づけについて述べてきた。

トラマドールは、オピオイドの開始薬として、WHO の第2段階の薬剤として（図Ⅳ-20）、また他のオピオイドで効果が得にくい神経障害性疼痛で難渋した場合の選択肢の1つとしてその有用性が期待される。フェンタニル飴は、これまでなかったフェンタニルのレスキュー剤として、経口不能となった後も使用できる口腔粘膜投与製剤として期待される。そしてフェンタニルマトリックスは、低用量の剤形の発売やリザーバー型よりも安全なものとしてその有用性が期待される。

（服部政治）

難治性疼痛の 薬物療法

昭和大学病院緩和ケアセンター長

樋口比登実 編

南山堂

表IV-14 NSAIDs 使用の原則

- 1) 使用する目的を明確にする。
- 2) それぞれの薬剤の特性を熟知し、個々の合った薬剤を選択する。画一的投与は行わない。
- 3) 用法および用量は、年齢や病態に応じて調整する。
- 4) 副作用を絶えず念頭に置き、定期的にチェックするとともに防止策をたてる。
- 5) 薬物相互作用にも留意する。
- 6) 期待する目的が達成できた場合、あるいは期待する効果が得られない場合には、漫然と投与せず、減量や中止を考慮する。

難治性疼痛の発症には、末梢においても中枢においても炎症が関与しているとされている。NSAIDsの疼痛治療における本来の存在意義は、早期の適正な使用により、難治性疼痛への移行を極力減らすことにあると考える。

(羽尻裕美)

2. オピオイド

オピオイドに分類されている医薬品には、麻薬指定されているモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、ペチジンのほか、麻薬指定されていないブプレノルフィン、ブトルファンール、ペンタゾシンがある。いずれの薬剤も、生体内のオピオイド受容体を介した鎮痛作用が主目的として使用される。

オピオイド受容体

オピオイド受容体は、中枢神経系に広く分布する。脳内では扁桃核、尾状核、視床下部、視床、大脳皮質、淡蒼球、中脳水道周囲灰白質、被核、脊髄後角の順に多く分布することが知られている。また、オピオイド受容体は中枢神経系以外にも消化管、副腎、卵巣、末梢神経などにも存在することもわかっている。

中枢神経系の中でも痛覚伝達に関与する中脳水道周囲灰白質、脊髄後角、橋網様体、巨大細胞網様核にオピオイド受容体が分布していることから、これが疼痛伝達のメカニズムに関与している¹⁾。

オピオイド受容体はオピオイド系薬剤と特異的に結合し、7回膜貫通型受容体である。そのタイプには μ (ミュー)、 δ (デルタ)、 κ (カッパ) オピオイド受容体があり²⁾、表IV-15にそれぞれの特徴を示す。

μ 受容体のアゴニストにはモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルがあり、生体内オピオイドであるエンケファリンやエンドルフィンもアゴニストとして作用する。脊髄後角にある μ 受容体に作用すると直接的に侵害刺激の伝達が抑制され、大脳皮質や視床のミュー受容体を刺激すると下行性抑制系が賦活化して間接的に侵害刺激の伝達が抑制される。 μ 受容体は全身の他の臓器にも存在し、これらが刺激されると胃腸運動の抑制³⁾、徐脈⁴⁾、縮瞳、多幸感、呼吸抑制や依存をきたすこともある。