

図6 脊髄くも膜下カテーテルおよび皮下アクセスポートの全体像

ニックに依頼されるのは、一般的な疼痛治療 (WHO の疼痛管理ガイドラインや緩和医療) では到底管理することのできない患者であることが多い。残された時間の長短に関わらず、積極的にペインクリニックの技術を提供していく必要性を感じている。筆者が麻酔科に入局した頃は、他科からの硬膜外カテーテル留置や神経破壊の依頼が多かった。理由はいろいろあると思うが、最近ではあまり他科からペインクリニックへの直接的な依頼がなくなったという声も聞く。ペインクリニックならではの専門的技術を生かすことで、無為に複数の鎮痛補助薬を投与されたり、策なく大量オピオイド投与をされる患者が1人でも減ることを願っている。

文献

- 1) Hwang SS, Chang VT, Cogswell J, et al: Study of unmet needs in symptomatic veterans with advanced cancer: Incidence, independent predictors and unmet needs outcome model. *J Pain Symptom Manage* 28 : 421-432, 2004
- 2) Wilson KG, Graham ID, Viola RA, et al: Structured interview assessment of symptoms and concerns in palliative care. *Can J Psychiatry* 49 : 350-358, 2004
- 3) Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, et al: Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90 : 2288-2296, 2004
- 4) Stromgren AS, Groenvold M, Petersen MA, et al: Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage* 27 : 104-113, 2004
- 5) Lin MH, Wu PY, Tsai ST, et al: Hospice palliative care for patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Palliat Med* 18 : 93-99, 2004
- 6) World Health Organization: *Cancer Pain Relief*. New York, WHO Publications Center, 1986
- 7) Zech DF, Grond S, Lynch J, et al: Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain* 63 : 65-76, 1995
- 8) Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, et al: Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 3 : 145-149, 1988
- 9) Bonica JJ: *Bonica's Management of Pain*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001, 624-625
- 10) Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: *Cancer*

VI. 病態別鎮痛法 2) 骨盤腔内悪性腫瘍による疼痛に対する鎮痛法

- statistics, 1997. *Cancer J Clin* 47 : 5-27, 1997
- 11) Vainio A, Auvinen A: Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: An international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage* 12 : 3-10, 1996
  - 12) 太田孝一: くも膜下鎮痛法. *ペインクリニック* 27 (Suppl) : S180-S186, 2006
  - 13) Plancarte R, Amescua C, Patt RB, et al: Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. *Anesthesiology* 73 : 236-239, 1999
  - 14) Sabbe M, Yaksh T: Pharmacology of spinal fluid opioid. *J Pain Symptom Manage* 5 : 191-203, 1990
  - 15) Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al: Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: A double-blind cross-over study. *Pain* 1996 : Vol 67 : 443-449
  - 16) An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on neuraxial opioids: Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology* 110 : 218-230, 2009
  - 17) Siddall PF, Molloy AR, Walker S, et al: The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 91 : 1493-1498, 2000
  - 18) Van Dongen RT, Crul BJ, van Egmond J: Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 15 : 166-172, 1999
  - 19) Winkelmuller M, Winkelmuller W: Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg* 85 : 458-467, 1996
  - 20) Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al: Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 79 : 49-59, 1993

※ ※ ※

[総 説]

## がん性疼痛に対するくも膜下鎮痛法

服部 政治<sup>\*1</sup> 吉澤 一巳<sup>\*2,\*3</sup> 益田 律子<sup>\*4</sup>  
 富安 志郎<sup>\*5</sup> 鈴木 勉<sup>\*2</sup> 成田 年<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 癌研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

<sup>\*2</sup> 星薬科大学薬品毒性学教室

<sup>\*3</sup> 日本医科大学千葉北総病院薬剤部

<sup>\*4</sup> 日本医科大学千葉北総病院麻酔科

<sup>\*5</sup> 長崎市立病院麻酔科

(2010年6月11日受理)

**【要旨】** 脊髄を鎮痛標的とする脊髄くも膜下鎮痛法は、全身投与による鎮痛に限界がある場合に考慮される手法であり、非常に強力かつ良質な鎮痛効果を提供することができる。しかしながら、適切な施術と管理が行われなければ時として重篤な合併症に至ることもあり、緩和医療に従事する薬剤師としてこの脊髄くも膜下鎮痛に用いられる薬剤の特性を理解することは大変重要である。そこで本稿では、緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛法の意義、適応を中心に概説する。

キーワード：くも膜下鎮痛、オピオイド、局所麻酔薬、神経毒性

## はじめに

がん性疼痛において、世界保健機構 (WHO) が提唱したがん疼痛治療ガイドラインをもってしても管理が困難な場合がある。そのような難渋症例は、大量のオピオイドや複数の鎮痛補助薬を投与せざるを得ず、その副作用で著しく生活の質 (quality of life : QOL) が低下することも少なくない。硬膜外腔および脊髄くも膜下腔 (中枢神経軸) へのオピオイド投与は、全身投与と比較して鎮痛力価がきわめて高く、オピオイドの全身投与による鎮痛に限界がある場合に考慮される治療法である。また、ナトリウムチャンネル遮断薬である局所麻酔薬をオピオイドと併用することで、より良質な鎮痛が提供できる<sup>1,2)</sup>。

脊髄くも膜下鎮痛の歴史は、1901年北川乙治郎博士による“外科手術に際して脊髄くも膜下麻酔に10mgのモルヒネを添加し、長時間の無痛効果が得られた”という報告にはじまる。その後、オピオイド受容体の発見<sup>3)</sup>、中枢神経系におけるオピオイド受容体の局在の同定、動物実験による脊髄くも膜下オピオイドの有用性<sup>4)</sup>が示され、臨床で

もモルヒネの髄腔内<sup>5)</sup>および硬膜外腔<sup>6)</sup>投与による長時間鎮痛作用が報告された。脊髄を鎮痛標的とする硬膜外鎮痛法および脊髄くも膜下鎮痛法は、全身投与と経路の鎮痛法と比べ強力かつきわめて良質な鎮痛効果を提供するために、術後疼痛、無痛分娩、急性期疼痛、がん性疼痛など種々の疼痛管理に応用されている。両鎮痛法を比較すると、硬膜外鎮痛法は周術期を中心に広く普及している鎮痛法であり、どの施設でも抵抗なく施行可能な鎮痛法といえる。一方の脊髄くも膜下鎮痛法は、在宅療養を視野に入れた長期的な疼痛管理の実施に適している。脊髄くも膜下鎮痛法が硬膜外鎮痛法よりも優れているのは、オピオイド鎮痛薬の効力価が高い点と、必要薬液容量が少なくてすむことにある<sup>7,8)</sup>。つまり、使用される患者自己調節鎮痛 (patient controlled analgesia: PCA) 注入用ポンプへの薬液充填作業を頻繁にしなくてすむことは、長期的な疼痛管理を実現するうえで大変有益である。しかしながら、頻度は少ないものの本経路の合併症のなかには重篤なものもあり、適切な施術と管理技術が要求される鎮痛法であることから、本稿ではこの脊髄くも膜下鎮痛の利点を安全かつ最大限に活用するために、1. 投与経路の違いによるオピオイド鎮痛力価、2. 脊髄くも膜下オピオイドと局所麻酔薬投与の意義、3. 脊髄くも膜下鎮痛におけるオピオイドおよび局所麻酔薬の副作用とその対策、4. 長期脊髄くも膜下鎮痛における薬物選択のアルゴリズム、5. 緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛の意義、について概説する。

問合先：服部政治 〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6 癌研究会有明病院麻酔科・ペインクリニック

E-mail : sehattor@hotmail.co.jp

成田 年 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室

E-mail : narita@hoshi.ac.jp

鈴木 勉 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室

E-mail : suzuki@hoshi.ac.jp

投与経路の違いによるオピオイド鎮痛力価

オピオイドが脊髄に存在する侵害受容器に到達するには、脂溶性と投与部位に大きく依存し、また、髄液中の活性代謝産物の比率が鎮痛効果に作用するなど、各種オピオイドの脊髄鎮痛力価は全身投与時とは異なる。投与経路によるオピオイド等鎮痛力価<sup>9)</sup>を表1に示した。脊髄くも膜下鎮痛法に用いられるオピオイドの基本はモルヒネである。一方、フェンタニルのような脂溶性の高い薬物は、全身投与と脊髄くも膜下投与との鎮痛力価比が小さく、貼付剤を用いて経皮的大量投与が可能であるため脊髄くも膜下投与の利点はモルヒネに及ばない。

脊髄くも膜下オピオイド（モルヒネ）と局所麻酔薬投与の意義

全身投与と静脈経路モルヒネ量に比較して1/100用量で同じ鎮痛力価が得られるため、活性代謝産物の産生が非常に少なく、眠気や便秘など全身投与モルヒネの副作用を解消できる。後述するように、脊髄くも膜下モルヒネ最大投与量は12mg/日（静注モルヒネ1,200mg相当）と上限は

表1 投与経路によるオピオイド等鎮痛力価 (mg)

	経口	経静脈/経皮下	硬膜外	くも膜下
モルヒネ	300	100	10	1
フェンタニル	—	1	1-0.5	0.1-0.05

文献7)より引用。

あるものの、脊髄くも膜下腔経路に変更することで幅広い鎮痛効力を獲得できる。とくに水溶性オピオイドであるモルヒネでは、髄液中を頭側に拡散して脊髄より上位のレベルで鎮痛効果を発揮するために、より広範囲の鎮痛や脊髄上位の鎮痛も可能である（脂溶性オピオイドではくも膜下投与による鎮痛は分節性であるため広範囲な鎮痛には向かない）。

ブピバカインなど局所麻酔薬には、広域ナトリウムチャネル遮断作用があり<sup>10)</sup>疼痛関連ナトリウムサブタイプを遮断するため、ごく微量（麻酔用量よりはるかに微量）で神経障害性疼痛を抑制することができる。つまり、ごく微量の脊髄くも膜下投与によって、知覚や運動機能を温存した状態で神経障害性疼痛や体動時痛を効果的に解消する。また、脊髄レベルで交感神経を遮断するため腸管機能が促進される結果、便秘の解消にもつながることになる。

脊髄くも膜下鎮痛におけるオピオイドおよび局所麻酔薬の副作用とその対策

脊髄くも膜下鎮痛におけるオピオイドおよび局所麻酔薬の副作用とその対策は、表2のとおりである。オピオイドに関しては、鎮痛力価に応じた滴定調整が重要であることはいうまでもないが、全身投与時と比べて尿閉やそう痒感、嘔気・嘔吐が問題になりやすい。全身投与経路から脊髄くも膜下腔経路に変更する場合、モルヒネが髄液中を脳まで移動して鎮痛作用を発揮するために、換算量が過剰であれば遅発性呼吸抑制を発現する可能性がある。投与経路変更後、数日間は夜間の呼吸監視を怠らない。また、高用

表2 くも膜下鎮痛におけるオピオイド・局所麻酔薬の副作用と対策

オピオイドによる副作用		対策
そう痒感	全身投与よりも高頻度	低用量ナロキソン (0.01 ~ 0.04 mg) 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬 抗ヒスタミン薬
尿閉	高齢（男性）および尿管狭窄患者には要注意 投与 14 ~ 18 時間後に出現	導尿 排尿障害改善薬
悪心・嘔吐		ドパミン D <sub>2</sub> 受容体拮抗薬 ステロイド 抗コリン薬（スコポラミン） 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬
呼吸抑制	発現率：< 0.4%（低頻度） フェンタニルは早発性（投与 2 時間以内） モルヒネは遅発性（投与 6 ~ 20 時間）	ナロキソン (0.02 ~ 0.2 mg)
局所麻酔薬による副作用		対策
知覚遮断（しびれ感）		濃度調節（減量）
運動遮断（脱力感）	皮膚損傷（褥瘡）	濃度調節（減量）
体動時低血圧	麻酔範囲が高位に及ぶ場合	濃度調節（減量）
局所麻酔薬中毒	過量投与や血管内誤投与による	中止または再検討

文献12)より引用、改変。

量モルヒネ (12mg/日以上) では、脊髄組織に炎症性腫瘍が形成されることが報告されており<sup>11)</sup> 注意が必要である。一方、局所麻酔薬に関しては、とくに下肢運動遮断 (下肢脱力)、投与レベルが腰仙髄レベルで尿閉が問題であり、できるだけ低濃度の局所麻酔薬による鎮痛が重要と考えられる。また、これらの症状が発現することについて、あらかじめ説明しておく必要がある。

**長期脊髄くも膜下鎮痛における薬物選択のアルゴリズム**

長期脊髄くも膜下鎮痛法による疼痛管理を有効にかつ安全に遂行していくためには、使用される薬剤の神経毒性について注意が必要であり、多くの基礎研究および臨床データの集積から表3に示す使用基準が推奨されている<sup>12)</sup>。また、各薬剤における最大投与量/濃度については、表4に示すとおりである<sup>12)</sup>。ここで示す2007年改訂のアルゴリズムは、本邦で使用可能な薬剤がきわめて少なく必ずしも適応できるわけではないが、くも膜下鎮痛の主軸はやはりモルヒネである (第1選択)。海外では、非オピオイド薬剤としてカルシウムチャネル阻害薬 ziconotide やクロニジンという選択肢も存在する (単独よりもオピオイドとの併用で用いられることが多い)。モルヒネによる副作用が強い場合はフェンタニルに変更し、神経障害性疼痛が認められる場合には、オピオイドは変更せずに局所麻酔薬ブピバカインを添加する (第2選択)。それでも効果不十分の場合は、ブピバカインと clonidine の両剤を併用する (第3選択)。第3選択で効果不十分な場合はオピオイドを sufentanil に変更し、併用薬はそのまま継続する (第4選択)。ここまでの薬剤はいずれも神経毒性の面で安全性が

高いものであり、第4選択以降の薬剤は神経毒性に十分な配慮が必要である。そのため、限られた患者にのみ適応となる。ここで紹介するアルゴリズムのなかから日本における実現可能なアルゴリズムを考えると、モルヒネを中心に神経障害性疼痛が認められる場合はブピバカインを添加、モルヒネが使用困難な症例はフェンタニルを選択する。また、GABA<sub>B</sub> 受容体作動薬であるバクロフェンも髄注用製剤が存在するものの、「脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺 (既存治療で効果不十分な場合に限り)」という適応により、がん性疼痛における使用は認可されていない。

**緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛の意義**

対象患者は、担がん患者であり、中枢神経軸経路の鎮痛法における重篤な合併症である脊髄レベルでの感染、神経系合併症については高リスク患者群である。本経路における利点と欠点を十分吟味したうえで適応が決定されなければならない。本経路は、幅広く強力な鎮痛力価が得られる

表4 くも膜下鎮痛における各薬剤の推奨最大用量および濃度

薬剤	最大濃度 (mg/ml)	最大1日量 (mg/day)
モルヒネ	20	15
Hydromorphone *	10	4
フェンタニル	2	Unknown
Sufentanil *	0.05	Unknown
ブピバカイン	40	30
Clonidine *	2	1
Ziconotide *	0.1	0.0192

\*日本では使用不可。  
文献10) より引用。

表3 くも膜下鎮痛における薬物選択のアルゴリズム

Line	薬剤	薬剤	薬剤
Line 1	モルヒネ	Hydromorphone *	Ziconotide *
Line 2	フェンタニル + ziconotide *	モルヒネ/hydromorphone * + ブピバカイン/clonidine *	モルヒネ/hydromorphone *
Line 3	Clonidine * + ziconotide *	モルヒネ/hydromorphone */フェンタニル	ブピバカイン and/or clonidine *
Line 4	Sufentanil *	Sufentanil * + ブピバカイン and/or clonidine * + ziconotide *	
Line 5	ロピバカイン, ミダゾラム, ブプレノルフィン, ベチジン, ketorolac *		
Line 6	ガバペンチン, オクレオチド, ネオスチグミン, アデノシン, conopetide *		

\*日本では使用不可。  
文献10) より引用。

こと（とくにモルヒネ）、体動時の突出痛を軽減し、良質な鎮痛が得られること（局所麻酔薬）が最大の利点で、全身投与経路による鎮痛限界が生じる場合の切り札である。しかしながら、本経路による鎮痛法を導入する以上は、「有効性」と「安全性」を看取りまで継続して提供できる体制を担保する必要がある。ここで述べる「有効性」とは、薬液の途絶を起こさないこと、ポンプ交換が継続して実施できること、持続カテーテルトラブルの予防とトラブル発生時の対応ができること、「安全性」とは、持続カテーテル挿入部位の決定、感染予防または感染時の対応ができること、中枢神経軸経路のシステムが機能しなくなった場合の対策がとれることであり、支援する医療スタッフが本経路の意義、有事の対策について周知している必要がある。薬剤師にとっては、安全キャビネット等での無菌操作による PCA 注入用ポンプへの薬液充填作業は必要不可欠であり、薬（病院）-薬（調剤薬局）連携が重要な“鍵”となる。使用する注入機器は、持続皮下注・静注にも用いられるものであり、非電動式の携帯型ディスプレイ注入ポンプと電動式の携帯型精密輸液ポンプの2つに大別される。いずれのポンプも、持続投与機能に加えて疼痛時にレスキューを投与できる、つまり PCA 機能が付いているものを用いる。携帯型ディスプレイ注入ポンプは、機械式に比べて安価で、かつ簡便であるものの、持続投与量、レスキュー量、ロックアウト時間（一度 PCA 投与を行った後に投与可能となるまでの時間）が固定されているためタイトレーションが必要な疼痛管理不良の患者への対応は困難な場合がある。一方の機械式の精密輸液ポンプは、投与速度、レスキュー量、ロックアウト時間などが適宜調整可能であり、疼痛や全身状態が不安定な場合にも臨機応変な対応が可能である。しかしながら、高額であることと、機械の設定などある程度の熟練度が要求されることが欠点である。両ポンプの特性を生かした使い分けができれば理想的といえる<sup>13)</sup>。

緩和医療における脊髄くも膜下鎮痛選択の適応<sup>9)</sup>を表5に示す。全身投与経路から脊髄くも膜下経路への変更による利点として、①オピオイド必要量を低減し副作用を解消する。前述したとおり、脊髄くも膜下モルヒネ鎮痛では経静脈モルヒネ換算の1/100量が等鎮痛用量である。全身投与の場合、高用量オピオイド使用者では経口製剤の内服が困難になるため、安静時痛については貼付剤（フェンタニル）で対応できても、高用量では突出痛の対応が器材や製剤の制約によって困難な場合が多い<sup>14)</sup>。また、徐放性オピオイド製剤は一般に高価で、長期高用量使用患者の自己負担コストは時に平均月収にも相当することがあり、経済的困窮に陥る事例もまれではない。その点、モルヒネ注射液は廉価であり、医療費削減にも貢献しうる。②オピオイド全身投与によって生じる代表的な副作用である傾

眠・便秘・せん妄が解消できる。③局所麻酔薬の添加により、ナトリウムチャンネル遮断作用を介した神経障害性疼痛治療が可能になる。一方、欠点としては、①入浴の制約などの日常生活制限がある。また、定期的な消毒や投与器材（携帯型ディスプレイ PCA ポンプ等）の交換など、医療者の介入が必要である。②一過性の副作用として、導入初期の尿閉や呼吸抑制の可能性がある。ただし、予防もしくは治療は可能である。③持続注入カテーテルに関する合併症として、感染（髄膜炎）、髄液漏（髄膜穿刺部位、アクセスポート部からの髄液漏出）、カテーテルトラブル（閉塞、屈曲、破損）、カテーテル先端の炎症性変化（線維化、狭窄、炎症性肉芽）があり、これらが最も問題となる<sup>15)</sup>。中枢神経軸経路の鎮痛はきわめて強力である反面、上記の問題があるために、著者らは導入に際して表6に示すような事前確認を行っている<sup>16)</sup>。①現行の全身投与経路鎮痛で改善の余地がないかを検討する。突出痛への対策として、内服薬では除痛が不十分あるいは剤形による制約を受ける場合には、皮下または静脈内投与による突出痛対策に変更するだけで効を奏することがある<sup>14)</sup>。また、NMDA 受容体拮抗薬、ステロイド、抗不整

表5 緩和医療におけるくも膜下鎮痛の適応

全身投与では鎮痛不十分または治療に難渋する有害事象の存在
●悪心・嘔吐
●便秘
●眠気
高用量のオピオイド使用でも疼痛管理が不良な場合
●投与法に限界（剤形上の制約など）
中枢神経軸に局所麻酔薬を添加することで QOL が改善する場合
●神経障害性疼痛
●頻回な体動時突出痛
●腸管内圧亢進を伴う内臓痛
患者の強い希望（くも膜下鎮痛のリスクを十分認識したうえで）

表6 くも膜下鎮痛を導入する前のチェックリスト

現行の全身投与経路による鎮痛に改善の余地はないか？
●投与経路の変更を試みたか？
●オピオイド・ローテーションを行ったか？
●病態が正しく診断され治療されているか？（鎮痛補助薬が導入されているか？）
●薬物療法以外の治療が検討されているか？
インフォームドコンセントは十分か？
●既存の脊髄神経症状についての今後の予測
●起こりうるリスク（感染・カテーテルトラブル・神経損傷・一過性の副作用）
●施術が日常生活に与える影響
身体上の問題の確認
●脊椎脊髄領域探索（カテーテル留置は可能か？）
●予測される余命（長期余命が見込まれる場合は全身投与が望ましい）
療養場所と支援体制の確認
●管理者は誰か？（消毒とポンプ交換は誰が行うのか？）
●カテーテルトラブル等の緊急時対応は可能か？

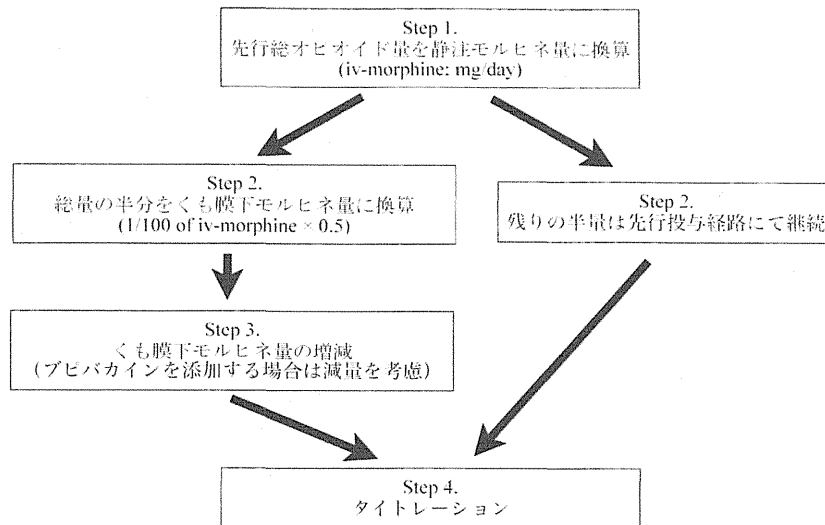


図1 全身投与経路からくも膜下経路への変更方法。文献1) より引用、改変。

脈薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などの鎮痛補助薬を積極的に活用する、②本人と家族へのインフォームドコンセントは十分か、③身体上の問題はないか（予測される生命予後、技術上の問題）、④療養場所と支援体制が適切か、を検討し、医師、看護師、薬剤師だけでなく包括的なチーム医療によって脊髄くも膜下鎮痛による疼痛管理を長期継続させる環境づくりが成功の秘訣である。

全身投与から脊髄くも膜下鎮痛へ投与経路を変更する際には、オピオイド減量による退薬症状の発現と同時に、一方で換算量過剰によるオピオイド呼吸抑制に配慮する必要がある。具体的な変更には、図1に示す方法が推奨されている<sup>1)</sup>。オピオイドの初回設定量は、先行オピオイド量を経静脈モルヒネ量に換算し、その50%に相当する量を算出する。つまり、残りの半量はそのまま既存の投与を継続しておく。疼痛の程度に応じたタイトレーションを行うことで、既存の投与については適宜漸減が可能である。一方、脊髄くも膜下鎮痛のオピオイド量については、疼痛の程度、年齢、局所麻酔薬の添加を考慮することで減量が可能である。とくに局所麻酔薬添加によって劇的にがん性疼痛が除痛されると、一時的なオピオイド過量が発現しやすく、投与経路変更後数日はオピオイド呼吸抑制（モルヒネによる遅発性呼吸抑制）の可能性を考え、定期的な呼吸の監視をすることが望ましい。

また、持続カテーテル留置による中枢神経軸経路の鎮痛法を長期間継続できるようにするために最も重要なことは、感染予防とカテーテルトラブルの防止である。感染予防上のポイントを表7に示す。皮下埋没型中心静脈ポートと同様に皮下埋込式薬液注入用アクセスポートを用いた完全皮下埋没システムを用いることで、より安全な長期カ

表7 長期カテーテル管理による疼痛管理と感染予防対策

<p>感染予防上のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ハイリスク患者の認識：糖尿病・免疫抑制剤使用・体内炎症巣など</li> <li>●挿入部位の皮膚性状：表皮に異常がある部位を回避する（アトピーの存在は危険）</li> <li>●施術前の抗生剤投与：施術30分前にセフェゾリンナトリウム1～2gを静脈内投与</li> <li>●皮下埋没：アクセスポートを用いた完全皮下埋没システムの使用</li> <li>●術者の清潔：手洗い、マスク、ガウンテクニック</li> </ul>
<p>感染予防に有用な備品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●カテーテル出口部にはクロルヘキシジン含有ディスク（バイオパッチ<sup>TM</sup>）</li> <li>●バクテリアフィルター</li> <li>●高通気性ドレッシング剤（シルキーホア<sup>TM</sup>、デルマホア<sup>TM</sup>）</li> <li>●皮下トンネル用キット（コンプリートセット<sup>TM</sup>）</li> <li>●皮下アクセスポート</li> </ul>
<p>初期感染を見逃さない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●兆候：発赤・注入時痛・背部痛・発熱・肢脱力・CRP上昇</li> <li>●疑われる場合はすぐに画像診断（炎症性変化は造影CTまたは造影MRIが有用）</li> </ul>

テーテル留置が実現できる。

### おわりに

本稿では、がん性疼痛に対する脊髄くも膜下鎮痛法について概説した。現在、WHOが提唱するがん疼痛治療ガイドラインは全国的に浸透しつつあるものの、オピオイドの副作用と軽減できない痛みで苦しんでいる患者は厳然として存在する。このような難治性の疼痛には、今回紹介した“脊髄くも膜下鎮痛”が有効な手段となりうる。そのため、脊髄くも膜下鎮痛に用いられる代表的な薬剤の特性を理解すること、使用されるポンプの構造を理解し安全キャビ

ネット等を用いた無菌操作による調製を行うこと、薬液を切らさずに安定供給できる環境を薬-薬連携を通じて整えることが、緩和医療に従事する薬剤師には求められる。本稿が、その一助となれば幸いである。

## 文 献

- 1) Mercadante S. Neuraxial techniques for cancer pain: An opinion about unresolved therapeutic dilemmas. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 1999; 24: 74-83.
- 2) Crul BJ and Delhaas EM. Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: A review of 140 cases. *Reg. Anesth.* 1991; 16: 209-213.
- 3) Goldstein A, Lowney LJ, and Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1971; 68: 1742-1747.
- 4) Yaksh TL and Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1357-1358.
- 5) Wang JK, Nauss LA, and Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
- 6) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 313: 527-529.
- 7) 益田律子. V. その他の鎮痛法. 1) 硬膜外鎮痛法, くも膜下鎮痛法. *ペインクリニック* 2010; 31: S119-S134.
- 8) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他. VI. 病態別鎮痛法. 2) 骨盤腔内悪性腫瘍による疼痛に対する鎮痛法. *ペインクリニック* 2010; 31: S179-S189.
- 9) Cohen SP and Abdi S. Clinical applications of spinal analgesia. *In* Smith HS ed., *Drugs for Pain*, Hanley and Belfus, Inc., Philadelphia, 2003; p. 339-351.
- 10) Dougherty PM and Staats PS. Intrathecal drug therapy for chronic pain: From basic science to clinical practice. *Anesthesiology* 1999; 91: 1891-1918.
- 11) Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology* 2003; 99: 174-187.
- 12) Deer T, Krames EJ, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinous) drug delivery: Report of an interdisciplinary expert panel. *Neuro-modulation* 2007; 10: 300-328.
- 13) 富安志郎. V. その他の鎮痛法. 3) 持続皮下・静注法. *ペインクリニック* 2010; 31: S145-S155.
- 14) 吉澤一巳, 益田律子, 井上哲夫, 他. フェンタニル貼付剤によるがん性疼痛の治療中の突出痛に対する経静脈・経皮下オピオイドの至適用量. *日ペインクリニック会誌* 2009; 16: 474-477.
- 15) 益田律子. 中枢神経軸における疼痛治療のリスクマネジメント—近年の話題—. *ペインクリニック* 2006; 27: 1419-1431.
- 16) 益田律子. 病棟で実践する硬膜外鎮痛法・くも膜下鎮痛法. *日臨麻会誌* 2009; 29: 160-170.

## Management of Intrathecal Analgesia in Palliative Care Settings

Seiji HATTORI<sup>\*1</sup>, Kazumi YOSHIZAWA<sup>\*2, \*3</sup>, Ritsuko MASUDA<sup>\*4</sup>,  
Shiro TOMIYASU<sup>\*5</sup>, Tsutomu SUZUKI<sup>\*2</sup>, and Minoru NARITA<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Anesthesiology and Pain Service, Japanese Foundation for Cancer Research, Cancer Institute Hospital, 3-10-6 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Pharmacy, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1715 Kamagari, Inzai 270-1694, Japan

<sup>\*4</sup> Department of Anesthesiology, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1715 Kamagari, Inzai 270-1694, Japan

<sup>\*5</sup> Department of Anesthesia, Nagasaki Municipal Hospital, 6-39 Shinchimachi, Nagasaki 852-8555, Japan

**Abstract:** Intrathecal analgesia using opioid with or without local anesthetics provide synergic and high quality analgesia in palliative care settings. However, intrathecal analgesia requires appropriate technique, indication decision, and management for minimizing serious complications. In this article, we reconfirm the proper indication, characteristics of analgesic agents, system management, and risk management of intrathecal analgesia in palliative care settings.

**Key words:** intrathecal analgesia, opioids, local anesthetics, neurotoxicity



## がん性疼痛におけるインターベンション治療の役割

診断の指針 治療の指針

Interventional pain treatment for cancer pain management



服部 政治  
HATTORI Seiji

### はじめに

がん性疼痛は WHO の疼痛管理指針を遵守することで、9 割以上の患者の痛みが軽減または消失するとされている。その治療法の大半は鎮痛薬 (NSAIDs, オピオイド, 鎮痛補助薬など) の投与であり、専門に関係なくすべての医師や医療従事者に向けた治療法の啓蒙である。一方で、どのような鎮痛薬を使用しても、オピオイドを大量に使用しても取り除けない痛みを抱える患者も 1 割以上存在することも事実である。

麻酔科・ペインクリニックで行うインターベンション治療は、このような患者に対して適応が合えば劇的な除痛を可能にすることもある。また、このような除痛困難な痛みに対してだけでなく、大量のオピオイド投与となる前に施行することで余計な鎮痛薬を増やさずに済む可能性もある、がん性疼痛の時期を問わず初期から検討すべき治療法とも言える。

### 1. 除痛困難ながん性疼痛

がん性疼痛で除痛困難な場合、多くの患者は大量のオピオイドや複数の鎮痛補助薬 (抗うつ薬, 抗けいれん薬など) が使用され、意識もボーっとした状態で痛みを訴えることさえできない意識状態となる。これを緩和医療と言ってしまえばそれまでだが、人生のざりざりまでしっかりと意識で、苦痛なく過ごせるような治療を与えることこそが、ペインクリニックが目指す治療である。

がん末期に激しい痛みとしてよく現れるのは、骨転移に伴う動作時痛、腹水貯留・腹部膨満による腹痛、骨盤内腫瘍 (婦人科系, 泌尿器系, 直腸系) に伴う骨盤内臓痛・下肢痛、そしてすい臓がんによって代表される内臓痛などである。これらの痛みは、軽度の場合には全身投与のオピオイドで対処可能であるが、痛みが増強したときには全身投与のオピオイドでは対処不可能となることが多く、痛みを追いかけてオピオイドを増量した結果、上記のような末路を辿ることも少なくない。

### 2. がん性疼痛に対するインターベンション治療

がん性疼痛に対するインターベンション治療は、神経ブロック療法、脊髄鎮痛法、椎体形成術などがあげられる。痛みの原因治療という意味では、腹水シャント、腫瘍の塞栓療法 (TAE) や焼灼療法 (RFA) もあげられる。ここでは、麻酔科・ペインクリニックで主に行うインターベンション治療について概説する。

大きく 2 つに分けると、神経破壊薬 (フェノールグリセリン, エタノール/高周波熱凝固も含む) を使用した神経ブロック療法と、脊髄硬膜外腔・脊髄くも膜下腔にカテーテルを挿入してオピオイドを投与する脊髄鎮痛法になる (図 1)。神経ブロックは、痛みの伝達経路を末梢・脊髄神経レベルで物理、化学的に破壊し、痛みを感じなくさせる方法である。内臓痛では、自律神経系である内臓神経を破壊することになる。脊髄鎮痛法は、モルヒネまたはフェンタニルなどのオピオイドを局所麻酔薬と混ぜて直接脊髄近傍に投与することで鎮痛効果を高める方法である。とくに脊髄くも膜下モルヒネ投与では、内服量の 100 分の 1 の量ではるかに高い鎮痛効果が期待できる点で優れている。具体的ないくつかのインターベンション治療を紹介する。

顔面にできた腫瘍による顔面痛には、三叉神経ブロックを実施することがある。多くの場合は腫瘍が顔面を覆っているためブロック針を進める経路上にあり、適応となることは決して多くはない。肋骨転移、胸膜浸潤など比較的限局された部位の痛みの場合、局所麻酔を使用した肋間神経ブロックで除痛されれば、脊髄くも膜下胸部脊髄神経フェノールブロック/エタノールブロック、胸部脊髄神経根ブロック (高周波熱凝固) で神経破壊を行う。膵臓癌や胆管癌に代表される上腹部痛には内臓神経ブロックの腹腔神経叢ブロック、腹部中央の内臓痛には下腸間膜動脈神経叢ブロック、骨盤腔内の痛みには上下腹神経叢ブロックが適応となる。マイルス手術後の肛門部痛や直腸癌再発に伴う肛門部、会陰部痛には脊髄くも膜下フェノールサド

癌研究会 有明病院 麻酔科・ペインクリニック 医長  
Key words がん性疼痛 インターベンション 神経ブロック 脊髄鎮痛法 緩和ケア

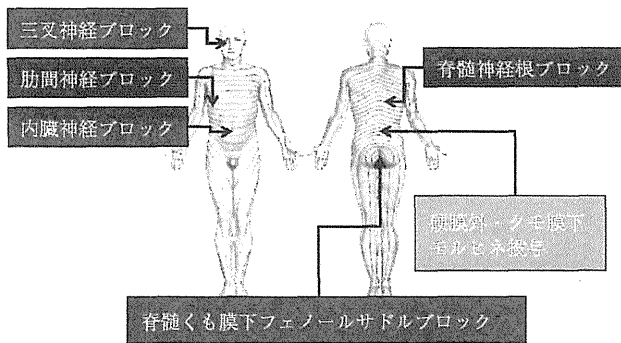


図1 がんの痛みに行う神経ブロック(癌研有明病院麻酔科・ペインクリニック 服部政治)

ルブロックの適応となる。これらの手技は運動神経の関与の乏しい、またはあまり問題にならない神経が破壊対象となる。

パancoスト腫瘍に代表される激しい肩～上肢の痛みには頸部硬膜外オピオイド投与、上記肋骨転移、胸膜浸潤、内臓痛、腹部膨満には胸部硬膜外オピオイド投与、そして骨盤・下肢の痛みに対しては腰部硬膜外オピオイド投与がよい適応となる。痛みが広範囲にわたる場合、硬膜外オピオイドでも除痛困難な場合は、脊髄くも膜下モルヒネ投与(皮下ポート設置)を検討するとよい。

### 3. インターベンション治療の利点

インターベンション治療は少なからず身体に侵襲を加えることになるため、それなりのリスクを伴う。あえてそのリスクを冒す最大の利点は、除痛の質の違いと全身投与の鎮痛薬の大幅な減量にある。実感していただくため、実際の患者を2例ほど簡単に紹介する。

肛門部に腫瘍があって痛みのために座ることができず、立って食事をするしかない患者がいた。内服モルヒネ換算で960mg/日+抗けいれん薬+抗うつ薬+NSAIDsでも座ることはできず、朦朧としてベッドで横になっている時間がほとんどである。この患者に脊髄くも膜下フェノールサドルブロックを実施したところ、肛門周囲の知覚がなくなり痛みがほとんどなくなった。オピオイドを漸減中止し、NSAIDsだけになっ

た。それまでであったふらつきや眠気は解消され、通常の生活を取り戻した。この患者は鎮痛薬の全身投与以外に除痛の方法があることを知らされていなかったために、6ヵ月間も我慢をしていた。

胆管癌術後再発、腹腔内に体表から触れることのできる小児頭大の腫瘍を触れる。余命は数週間。腹部から腰部に貫くような痛みがあり、モルヒネ静脈内投与400mg/日でも呻吟してベッド上で寝たきりの状態。この患者に硬膜外カテーテルを留置し硬膜外腔にモルヒネ投与を開始したところ30mg/日で、離床し散歩が可能となるまで痛みが軽減した。

このように大量の鎮痛薬を使用しても取れない痛み、がん末期であっても緊急避難的に痛みを軽減しなくては鎮静しか手段がないようなとき、インターベンション治療が役立つことも少なくないのである。

### まとめ

すべてのがん性疼痛患者にインターベンション治療の適応があるわけではないが、がん性疼痛を「治療」するのであれば、せめてこういった治療法があることを知っておいてほしい。患者さんは、医師から鎮痛剤の全身投与しかないと言われれば、疑うことはしないでしよう。しかしながら、少しでも身近に麻酔科あるいはペインクリニックの医師がいるのであれば、他に鎮痛法がないか専門的なコンサルトをしたうえで患者さんに説明してはどうだろうか。

## C. オピオイド

### 10. オピオイド・ローテーション：モルヒネ，オキシコドン，フェンタニルの臨床的使い分け

服部政治<sup>1,2)</sup> 佐野博美<sup>1)</sup>

田中清高<sup>1)</sup> 横田美幸<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>癌研究会 有明病院 麻酔科・ペインクリニック

<sup>2)</sup>がん治療支援緩和ケアチーム

#### 要 旨

がん性疼痛管理では、患者の全身状態の変化によって、鎮痛薬の増減量、種類の変更、投与経路の変更などが必要となることが少なくない。鎮痛薬の中でもオピオイドは鎮痛薬の要として存在している。本邦で使用可能な強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルであり、相互の効力比を計算しながら、いかに安全に変更することが求められる。比較的新しい薬剤として、経皮吸収型フェンタニル貼付剤の1日型が発売されたので、オピオイド・ローテーションする場合の方法についても述べる。本稿では、各オピオイドの変更方法の基本について、製剤別に述べる。(ペインクリニック 31 : S337-S348, 2010)

キーワード：オピオイド、オピオイド・ローテーション、がん性疼痛

#### はじめに

1989年にモルヒネ硫酸塩徐放製剤のMSコンチンが国内で使用可能となり、2000年代に入り、他のモルヒネ製剤やフェンタニル貼付剤、オキシコドン製剤などが相次いで発売された。2010年には、国産の1日貼付型フェンタニル製剤のフェントス<sup>®</sup>テープ（久光製薬/協和発酵キリン）が発売され、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルを主成分とした製剤のラインアップが整いつつある。

前章で各オピオイドの薬理学的相違について詳述されているので、本稿では各種オピオイドの臨床的使い分けについて概説し、それぞれのオピオイドを変更する場合の方法について説明する。

#### 1. オピオイドを使用する時に知っておきたい基本事項

##### 1) WHO<sup>1,2)</sup>

1993年、WHOは「患者には痛みをコントロールするために必要な鎮痛薬を要求する権利があり、医師にはそれを投与する義務がある。痛みから解放されることは、すべてのがん患者の権利とみなすべきである。」と提唱している。

がん性疼痛治療の中で、オピオイドは最も重要な薬物であり、他の鎮痛薬と同じように「痛み」に対して使用を躊躇することがあってはならない。

##### 2) がん疼痛への鎮痛薬投与5原則

除痛に必要な治療の第一選択は、当然、鎮痛

#### Opioid rotation in cancer pain management

Seiji Hattori, et al

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

表1 WHOの疼痛管理指針：鎮痛薬投与の基本5原則

By mouth	できる限り経口投与で
By the ladder	痛みの強さに応じた鎮痛薬の選択
By the clock	投与時間を決めて定時的に
For the individual	痛みが消える個別的な量で
With attention to detail	その上で細かい点に考慮

薬であり、その投与方法の基本原則がある(表1)。

① By mouth

あらゆる薬物の投与方法の中で最も簡便な方法は経口投与である。複雑で医療者の支えが必要な投与方法を最初から選ぶのではなく、簡便で安定した投与経路として経口投与を第一選択とする。

② By the ladder

がんの痛みが増強する中で、除痛ラダーに沿って効力の順に段階的に薬物を変更していくことが大事である。軽度の痛みから発症した場合は、NSAIDsから弱オピオイドの併用へ、そして強オピオイドへの変更を段階的に行う。

③ By the clock

ある徐放性の医療用麻薬を投与している時、その効力が切れる前に次の投与を行わないと、断続的に痛みが発現することになる。使用している薬物の効果持続時間や半減期を考慮し、血中濃度を安定させるため、時間通りの定時投与を行う。

④ For the individual

がんの痛みを取り除くのに必要な鎮痛薬の量は個々人で異なる。つまり、患者1人ひとりに合わせて鎮痛薬の種類や量を決めなくてはならない。いわゆるオーダーメイド処方(または治療)となる。

⑤ With attention to detail

がんの疼痛管理をする上では、医療用麻薬の適正投与ができてきているかの観察(過量投与?過少投与?など)、副作用の観察、心因反応など精神面の変化も含めて多面的な観察が必要である。

3) がん疼痛への三段階除痛ラダー

がん疼痛に対して鎮痛薬を使用する場合、効力の順に段階的に鎮痛薬の種類を変更していく。WHOが提唱した三段階ラダーである。(図1)

がん患者に、がんが原因と思われる「痛み」が出現した場合、段階的に鎮痛薬投与を検討する。ここで注意しなくてはならないのは、必ず第一段階から開始するという点ではなく、痛みに応じて開始段階を選択するという点である。たとえば、中等度～高度の痛みで最初に痛みが発現すれば第三段階(強オピオイド)から開始すべきである。

① 第一段階

非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)/アセトアミノフェン/鎮痛補助薬で疼痛治療を開始する。軽度の痛みでは、一般的にNSAIDsから開始されることが多いが、消化管出血・腎機能障害を考慮してCOX(シクロオキシナーゼ)-2選択性の高い薬物の使用が推奨されている(セレブレックス<sup>®</sup>、ハイペン<sup>®</sup>・オステラック<sup>®</sup>、モービック<sup>®</sup>など)。抗炎症作用はないものの、腎機能障害を起こしにくいアセトアミノフェンの併用も推奨されている。いずれにしてもNSAIDsには有効限界(ceiling effect)があるので、除痛が不十分な時はいたずらに増量するのではなく、by the ladderの考えに従って第二段階へと進む。

② 第二段階

WHOでは、NSAIDsや鎮痛補助薬が投与継続可能であれば、それらに加えて弱オピオイドであるコデイン、トラマドール(トラマール<sup>®</sup>カプセル)を使用する。NSAIDsや鎮痛補助薬

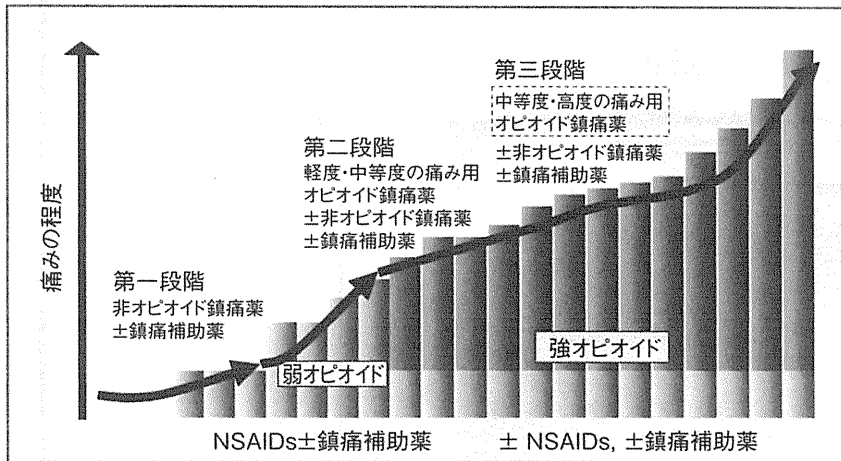


図1 WHO 三段階がん疼痛除痛ラダー

と併用することがポイントである。

### ③ 第三段階

第二段階で使用した薬物でも、除痛が不十分と判断した場合、すぐに強オピオイドを使用して除痛を図る。この場合も、投与可能であればNSAIDs、アセトアミノフェンや鎮痛補助薬を併用する。強オピオイドのほとんどは有効限界がないとされているので、第三段階で除痛が不十分な場合は痛みに応じて強オピオイドを増量していく。

## 2. モルヒネ？オキシコドン？ フェンタニル？

上述のように、WHOではがん性疼痛がNSAIDsやアセトアミノフェンで除痛できなくなってきた時、または、中等度から高度の痛みが出現した時には、強オピオイドを使用して除痛を図ることを勧めている。本邦で使用できる強オピオイドには、2010年現在、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの3種類があり、多くの製剤が使用可能となっている<sup>3,4)</sup>。

どの薬を選択するかは、患者の今の状態をよく観察した上で決定することになるが、基本的には処方する医師の判断に委ねられる。より深

くがん性疼痛の治療計画を立てるためには、その患者の将来を見据えた疼痛管理・薬物選択が必要となる。

それぞれの製剤の特性をよく理解した上で、WHOが提唱している疼痛管理の5原則(表1)を基に疼痛管理の計画を立てる<sup>1,2)</sup>。投与経路の基本である経口投与が可能であれば、なるべく内服薬で管理し (by mouth)、痛みのパターン、投与経路、製剤の規格、剤型、コストを勘案した上で薬物を選択する (for the individual)、各施設で採用、不採用の薬剤があるので、すべての製剤を適用するのではなく、その施設で処方可能な薬剤の中から最適なもの、適宜選択することが必要となる。

大まかな考え方としては、モルヒネまたはオキシコドンの経口製剤で開始し、必要に応じてオピオイドを増量または変更し、経口できなくなった時にすみやかに注射剤・貼付剤を適用する(図2)ことになる。

表2に、現在、日本で承認されているオピオイド製剤を示す<sup>5)</sup>。

### 3. モルヒネを選択する時、しない時

モルヒネには多くの製剤が揃っている。特に

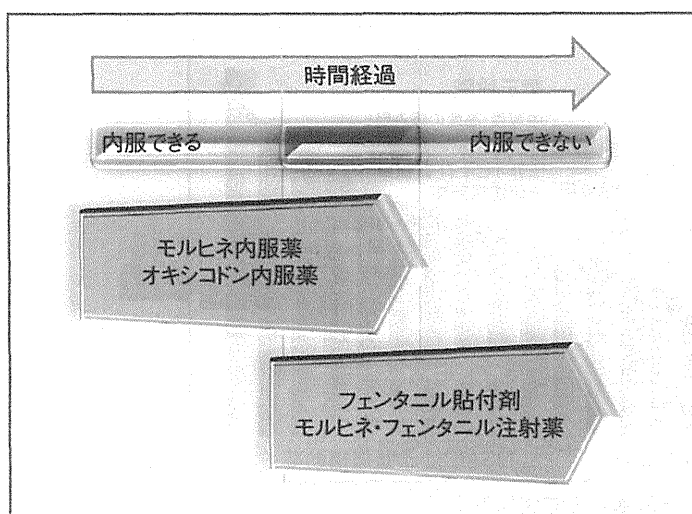


図2 オピオイド製剤使用の基本的考え方

表2 強オピオイドの種類と製剤

徐放剤	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
	MS コンチン ビーガード カディアン MS ツワイスロン モルベス細粒 パシーフカプセル	オキシコンチン	デュロテップMT パッチ フェントステープ
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
坐剤	アンベック坐薬	×	×
注射剤	塩酸モルヒネ注 アンベック注	バビナール注	フェンタニル注

徐放製剤の種類は、表2でもわかるように海外輸入・国産を含めて多くの製剤がある。どの徐放製剤にも大なり小なり特徴はあるが、がん性疼痛を管理する上では、これでないといけないというものはない。基本的には、各医師の施設で採用されている製剤または各医師の好みによって決めてよい。

モルヒネは、徐放製剤、速放製剤、坐剤、注射薬と製剤が多いので、投与経路を変更する際

にオピオイドを変更しなくてもよいという利点がある。特に在宅医療への移行、モルヒネ皮下投与での疼痛管理への移行、呼吸困難が将来的に予想される患者などでは、疼痛管理開始の時点でモルヒネの使用を心掛けることも少なくない。

モルヒネがフェンタニルやオキシコドンに最も勝る点は、投与経路を変更することによって必要量を下げることができる点にある。モルヒ

表3 モルヒネの効力比：  
投与経路による違い

投与経路	モルヒネ効力比
経口	1
静注	3
硬膜外腔	20
くも膜下腔	100~300

ネの鎮痛効果は、経口を1とした時、皮下投与で2、静脈内投与で3、硬膜外腔投与で20、脊髄くも膜下腔投与で100~300倍に鎮痛効果が上がるとされている（表3：投与経路と効力比）。

モルヒネの使用を躊躇するのは、腎機能障害、サブイレウス状態の時であろう。モルヒネは、グルクロン酸抱合され、M6G、M3Gという代謝産物が生成されて、排泄される。腎機能が悪い場合には、代謝産物の蓄積が問題となるため、オキシコドンやフェンタニルのような活性代謝産物が微量なオピオイドを選択あるいは変更する。モルヒネの副作用である便秘、消化管運動抑制が消化器症状を増悪する可能性がある時は、フェンタニル製剤へと変更したり、総投与量を下げ目的で投与経路を皮下・静脈内投与に変更することもある。

#### 1) モルヒネ硫酸塩徐放製剤

モルヒネ製剤の中で最も種類が多い。MSコンチン、モルペス細粒、MSツワイスロン<sup>®</sup>は1日2回（12時間ごと）、カディアン<sup>®</sup>、ピーガード<sup>®</sup>は1日1回（12時間ごと）の投与間隔とされている。しかしながら、患者によっては毎回投与直前に痛みが強い場合もあり、その時は、投与間隔を短くする場合もある。

#### 2) モルヒネ塩酸塩徐放製剤

塩酸塩徐放製剤はパシーフ<sup>®</sup>だけである。本剤は1日1回投与が可能なモルヒネ塩酸塩徐放製剤である。この製剤は、塩酸モルヒネ速放性粒

と徐放性粒が充填されたマルチプルユニットタイプの徐放性カプセルであり、速放性粒と徐放性粒の割合は2：8である。内服後に速効性成分がすみやかな鎮痛効果をもたらし、24時間継続する。モルヒネ硫酸塩徐放製剤と臨床効果は変わらない。

#### 3) モルヒネ塩酸塩速放製剤

液剤としてオプソ<sup>®</sup>がよく使用される。がん性疼痛にはじめて使用する場合、1回5mg~10mg×1日6回から開始し、痛みの程度に応じて適宜増減し、なるべく短期間にタイトレーションを行う。除痛に必要な1日投与量が決まったらモルヒネ徐放製剤へと変更する。

突出痛に対するレスキューとして使用する場合、投与されている徐放性オピオイドのモルヒネ換算1日量の1/6量を1回量の目安として、適宜、増減する。患者各々で突出痛の持続時間、強さは異なるので、1/6量で開始しても鎮痛効果が不十分なことや、逆に過量投与となることもあり、個々の患者に合わせた用量設定を行う。効果発現まで30分以内と早く、持続時間が5時間前後ということから短時間の急な痛みにも使用しやすい。

#### 4) モルヒネ塩酸塩坐剤

塩酸モルヒネの坐剤である。経口不能な患者にも使用できる利点がある。T<sub>max</sub>が1.3~1.5時間、T<sub>1/2</sub>が4~6時間であり、持続痛に使用する場合は1日3~4回のby the clockで維持する。

レスキューとして使用する場合は、頻回になるようであれば持続的に使用しているオピオイドを増量するべきである。直腸粘膜の刺激作用は少ないとされているが、肛門部痛や粘膜びらん<sup>1)</sup>の報告もあるので注意する。

#### 5) モルヒネ塩酸塩注射剤

モルヒネ注射薬は多くの製品があるが、10mg/1ml（1%製剤）、50mg/5ml（1%製剤）、

200 mg /5 ml (4%製剤) と1%プレフィルド・シリンジタイプ (プレペノン<sup>®</sup>) のものがある。

4%濃度の規格があることがフェンタニル注射薬よりも汎用性が高い理由である。皮下注射で増量した時、皮下モルヒネ 10 mg/hr 以上になると 1 ml/hr を超えるため、皮下投与は困難となる。そこで、4%製剤を使用すると、0.25 ml/hr (10 mg/hr) で再開できる。フェンタニル注射剤は 50 μg/ml なので、50 μg/hr の投与量で 1 ml/hr を超えてしまう。

#### 4. オキシコドンを選択する時、 しない時

オキシコドンは、アヘンアルカロイド系のオピオイド受容体作用薬で、体内に入ると代謝酵素である CYP2D6 によりオキシモルフォンへ、CYP3A4 によりノルオキシコドン (非活性) へと代謝される。オキシモルフォンは活性代謝産物であり、その鎮痛効果はオキシコドンの約 14 倍と強力であるが、AUC はオキシコドンの 1.4% と低いため、臨床上問題とはならない。一方のノルオキシコドンは薬理活性がほとんどなく、オキシコドン代謝物の影響はほとんどないと考えられる。薬力学的評価における臨床所見は、オキシコドンの血中濃度と相関し、鎮痛作用はオキシコドンそのものによってもたらされる<sup>6)</sup>。したがって、腎機能障害がある場合でも活性代謝産物に伴う作用増強などを考えずに使用することができる。

オキシコドンがモルヒネやフェンタニルに最も勝る点は、神経障害性疼痛への治療効果の可能性である。欧州では帯状疱疹後神経痛や多発性有痛性神経障害に対する効果が報告されている。また、皮膚掻痒、せん妄の発現がモルヒネと比較して少ないとされている<sup>7)</sup>。

##### 1) オキシコドン徐放製剤

オキシコンチン<sup>®</sup>錠はモルヒネよりも水に溶

けやすいため、水に不溶な二重の皮膜により溶出がコントロールされている。乳糖と配合した塩酸オキシコドンをアクリル酸系高分子膜 (アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS) が包み、外殻は MS コンチン<sup>®</sup> と同じ高級アルコール (ステアリルアルコール) を使用している。内服されたオキシコンチン<sup>®</sup>錠は、pH 非依存性に胃内で溶解し第一段階の溶出が起これ、そのアクリル酸系高分子膜で包まれた顆粒から徐放性に第二段階の溶出が起これる。内服してから効果発現は 1 時間以内であり、その効果は 12 時間持続する。

##### 2) オキシコドン速放製剤

オキシコドンの速効製剤である。吸収時間は 15~30 分で鎮痛効果が発現する。最高血中濃度に達するのは 2 時間後で、内服してから約 4~6 時間鎮痛効果を示す。持続痛に使用する場合は 6 時間ごとの投与とし、レスキューとして使用する場合は 1 日に使用しているオキシコドン徐放剤の 1/8~1/4 量を 1 回量の目安にして使用する。

#### 5. フェンタニルを選択する時、 しない時

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た合成麻薬に分類される。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、ほとんど薬理学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蓄積作用による悪影響を及ぼしにくいとされている。

フェンタニルがモルヒネ、オキシコドンよりも優れている点は、副作用の便秘の発現率が低いという点である。また、経口投与できなく



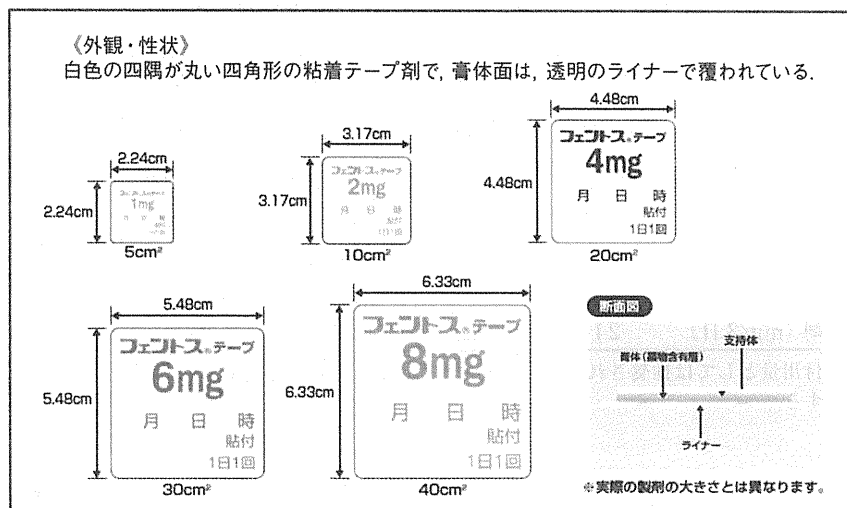


図3 フェントス<sup>®</sup>テープの規格

なった患者でも経皮吸収させることが可能となったため、点滴や皮下投与など、ルートに繋がることがなくオピオイドの投与が可能となっている。

しかしながら、血中濃度の上昇がモルヒネ、オキシコドンなどの内服薬と比べると緩徐なため、タイトレーションには向かず、比較的安定している痛みで使用される。また、本邦では未だ速放製剤がないため、モルヒネかオキシコドンの速放製剤を併用しなくてはならない。

#### 1) 経皮吸収型フェンタニル貼付剤 (3日間タイプ)

経皮吸収投与される薬物には、分子量が小さいことと、適度に高い脂溶性という物理化学的特性が必要になる。脂溶性が高過ぎると、疎水性の角質層から薬物が離れず、全身性に作用しなくなる。フェンタニルの分子量は336.47と一般的な有機化合物の中では小さく、分配係数 $P=717$  ( $\log P=2.86$ )である。これは、経皮吸収されるために適した小さい分子量で、かつ至適な脂溶性を有しており、その結果経皮吸収型フェンタニル貼付剤が開発され、今では本邦

でもがん性疼痛管理をする上で必要なオピオイドの一つとなった。

デュロテップMT<sup>®</sup>パッチの大きな特性は、経皮吸収型であり、消化管吸収能に左右されないこと、低用量では便秘の副作用がモルヒネ、オキシコドンに比して少ないこと、そして72時間貼付できるということである。先行して使用しているオピオイドがあることが条件であり、基本的にはオピオイドからの変更としてしか許可されていない。

個人差が大きい。効果発現までに12時間～17時間、血中濃度が安定するまでに24～48時間とされている。

#### 2) 経皮吸収型フェンタニル貼付剤 (1日タイプ)

フェントス<sup>®</sup>テープ(図3)は、1日貼付型の経皮吸収型フェンタニル貼付剤である。規格として1mg、2mg、4mg、6mg、8mgの5つの剤形規格があり、それぞれの1日投与量は0.3mg/day、0.6mg/day、1.2mg/day、1.8mg/day、2.4mg/dayとなる。他のオピオイドとの換算を表4に示した<sup>9)</sup>。デュロテップMT

表4 フェントス<sup>®</sup>テープ：換算表（オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量）  
（文献8：薬品添付文書より抜粋）

フェントス <sup>®</sup> テープ1日貼付用量		1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	
定常状態における推定平均吸収量 (フェンタニルとして) <sup>注)</sup>		0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日	
本剤 使用前の 鎮痛剤	モルヒネ	経口剤 (mg/日)	≤29	30~89	90~149	150~209
		坐剤 (mg/日)	≤10	20~40	50~70	80~100
		注射剤/静脈内投与 (mg/日)	≤9	10~29	30~49	50~69
	オキシコドン経口剤 (mg/日)	≤19	20~59	60~99	100~139	
	フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6	

注) フェントス<sup>®</sup>テープ8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

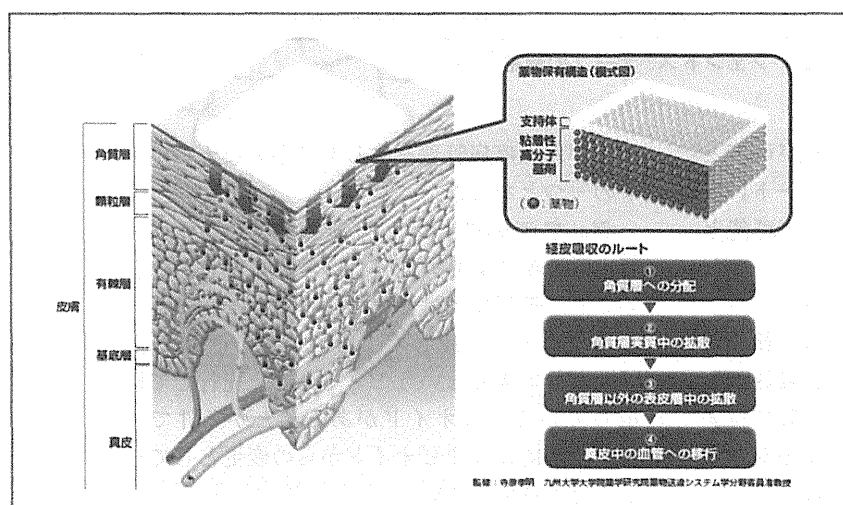


図4 フェントス<sup>®</sup>テープの構造

主成分：スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体 (SIS)，ポリイソブチレン (PIB)，粘着付与樹脂

パッチと同じく、先行するオピオイドがあることが使用条件であり、オピオイドの変更としてしか許可されていない。

効果発現まで12時間、血中濃度が安定するまでに24~48時間かかると思われる。

粘着剤として、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体 (SIS) を採用し、皮膚から剥がす時に角質を剥がしにくいいため、数回であれば貼り直せるという特徴がある (図4)。

また、3日間製剤と異なり、毎日貼り替えるので、テープでの辺縁の補強などが不要である。(図5)

### 3) フェンタニル注射

フェンタニルの注射剤は、全身麻酔時の鎮痛薬として手術麻酔で広く使用されていたが、現在ではがん性疼痛管理にも広く使用することができるようになっている。

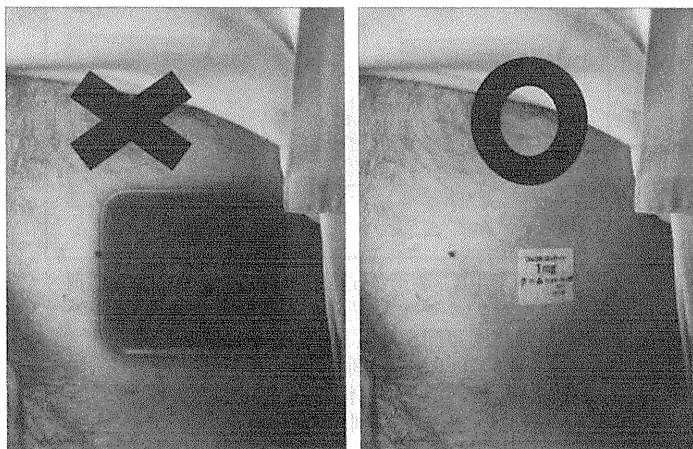


図5 フェントステープ：毎日張り替えの利点  
毎日張り替えなので，テープ等での外部からの補強は必要ない

急に経口投与ができなくなり，すぐに貼付剤に変更ができない時などは，フェンタニル注射剤を使用してタイトレーションしてから貼付剤に変更することもある。

#### 6. オピオイドの変更の実際： 薬剤間の等鎮痛用量

効力比は各薬剤の鎮痛効果の強さを現し，等鎮痛用量は同じ痛みを取るのに必要なモルヒネの量を1とした時，他のオピオイドではどのくらいの量が必要となるかの指標となる。経口モルヒネ製剤と経皮吸収型フェンタニル貼付剤の効力比は1：150，1：100，1：70と種々の報告があり<sup>9-11)</sup>，オキシコドンとモルヒネの効力比も，経口モルヒネ：オキシコドン=1：1，1：1.5，1：2と種々の報告がある<sup>12)</sup>日本ではモルヒネ：フェンタニルを1：100，モルヒネ：オキシコドンを1：1.5の効力比が一般的に使用されている。以下，この効力比で話を進める。

オピオイドを変更する時の注意点として，不完全な交叉耐性の存在が挙げられる。モルヒネ換算にして200 mg/日くらいまでの用量は，薬剤相互の臨床治験もされているが，それ以上の

量で治験されたものはほとんどない。不完全な交叉耐性によって高用量からの切り替えでは，換算比よりも少ない用量で等鎮痛用量となることがあるので注意が必要である。臨床の現場での安全を担保するためには，オピオイドの変更時には過量投与，過少投与となる可能性を必ず念頭に入れ，注意深く観察しなくてはならない。

#### 1) モルヒネ徐放剤⇒オキシコドン徐放剤 (図6)

モルヒネからオキシコドンへと変更する理由で多いのは，モルヒネによる吐き気，皮膚掻痒，腎機能障害である。そのほかに，モルヒネを増量しても痛みが軽減しない時，モルヒネが高用量になったために変更する場合などがある。

効力比を見てモルヒネ徐放剤の1日使用量の2/3の量のオキシコドンに変更する。1日投与量が200 mgを超える場合には，1：1の比率で変更する場合もあるが，オピオイド間には不完全な交叉耐性があるので，高用量の時は計算上の量よりも少ない量に変更し，新たにタイトレーションしていく方が安全である。

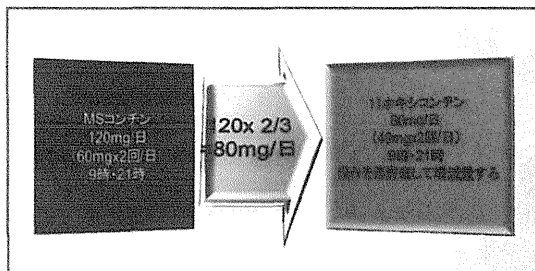


図6 モルヒネ製剤からオキシコンチンへ

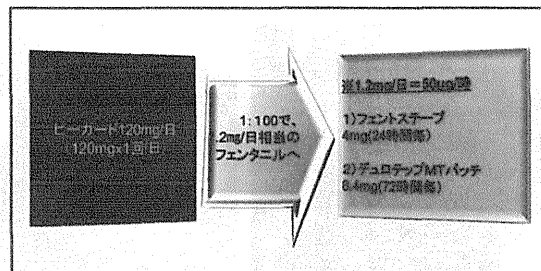


図7 モルヒネ製剤から経皮吸収型フェンタニル貼付剤へ  
変更前のオピオイドの効果持続時間と貼付剤の  
効果発現時間を考えながら、変更を行う。

Eq1: 24時間製剤では…ピーガード内服12時間後に貼付

Eq2: 12時間製剤では…MSコンチン内服と同時に貼付

痛みが出現した場合、内服可能であればレスキューで対応し、内服できない場合はフェンタニル注射液で対応する (Eq: 上記なら 50 μg/回)

## 2) モルヒネ徐放剤⇒経皮吸収型 フェンタニル貼付剤 (図7)

モルヒネからフェンタニル貼付剤に変更する理由で多いのは、吐き気や便秘などの副作用によるものと、腎機能障害、内服を減らしたい、経口不能、消化管吸収不能など患者の状態によるものである。

1:100で切り替えて、痛みの変化を観察しながら1:70を目安に増量する。変更時は変更前のオピオイドの効果持続時間と貼付剤の効果発現時間を考慮しながら、貼付するタイミングを決める。その後、痛みが出現した場合は、速放剤 (レスキュー) を投与してフェンタニルが安定するまで対処する。図7ではピーガードを例にとっているが、24時間徐放製剤では12時間後に両方の薬剤の効果が現れることで過量投与となる可能性も考えて、観察を強化する必要がある。内服後12時間ほど経過してから貼付することも一方法である。

になるので安心である。あとは患者の痛みを観察しながらタイトレーションをすればよい。

## 3) オキシコドン徐放剤⇒経皮吸収型 フェンタニル貼付剤 (図9)

オキシコドンからフェンタニルへ変更する理由として多いのは、吐き気、便秘、経口摂取不能、内服薬を減らしたい時などである。

オキシコドン徐放剤1日量を1.5倍して、内服モルヒネでの1日量に換算する。その後、1:100を参考に変更する。変更時の注意点はモルヒネからの変更と同じである。

## 3) オキシコドン徐放剤⇒モルヒネ徐放剤 (図8)

オキシコドンからモルヒネ製剤に変更する理由で多いのは、吐き気、呼吸困難の出現、皮下注射での疼痛管理に移行したい時などである。

オキシコンチンの1.5倍量のモルヒネ徐放剤で開始する。図のバシーフに変更した場合、速放:徐放=2:8から考えると、実質モルヒネ96mg/日となり、やや少なめに変更すること

## 4) 経皮吸収型フェンタニル貼付剤⇒ モルヒネ徐放剤 (図10)

フェンタニル貼付剤からモルヒネ製剤に変更する理由として多いのは、呼吸困難、疼痛管理不十分、発熱、皮膚疾患などである。

変更の際には個人差が大きいので過量投与とにならないように注意する。変更する時は、剥離後も皮内のフェンタニルが減衰するまでに時間がかかる (12~24時間) ので、すぐに内服さ