

鎮痛補助薬として使用される。鎮痛補助薬として好んで使用される抗うつ薬はノルトリプチリン（ノルトレン® 10～25 mg/就寝前から開始し、最大用量150 mg/日）やアミトリプチリン（トリプタノール® 10～25 mg/就寝前から開始し、最大用量150 mg/日）である。亢進した侵害受容伝達を抑えることを目的に使用される鎮痛補助薬は抗痙攣作用を併せもった薬である。鎮痛補助薬として好んで使用されるものとしては、カルバマゼピン（テグレトール® 300 mg/日から開始し、最大用量1,800 mg/日、肝機能障害に要注意）、プレガバリン（リリカ® 25～75 mg/日から開始し、150 mg/日で効果判定、最大用量は600 mg/日）である。ガバペンチン（ガバペン®）には保険上の適応がないので痛みに対しては処方できない。

鎮痛補助薬の処方で気をつけなければならないのは奏効率と副作用である。多くの鎮痛補助薬奏効率はそれほど高くない⁵⁾。2～5人に1人に奏効する程度と考えるべきである。副作用としては、抗うつ薬には眠気、嘔気、動悸、口渇など、抗痙攣薬には眠気、ふらつき、眩暈などがあり、どれをとっても患者のADLやQOLを低下させるので注意が必要である。

③ 痛みの持続期間を考慮した鎮痛薬の選択（鎮痛薬の副作用を考慮）

痛みの持続時間に呼応して鎮痛薬の投与期間が長くなってしまふことは言うまでもない。投与期間が長期に及ぶ際に問題となる鎮痛薬がNSAIDsである。

NSAIDsはここで言うまでもないが、シクロオキシゲナーゼ（COX）の阻害作用によりプロスタグランジン（PG）の合成を抑制し、鎮痛効果を発揮する。PGは、恒常的に胃粘膜細胞、血管内皮、血小板等に発現し、その機能維持に重要な働きをしている。NSAIDsの副作用はPG合成抑制による胃粘膜障害（胃潰瘍）、腎機能障害、出血傾向などで、どれをとっても生命を危険に曝しかねないものである。少し古い報告（プロトンポンプ阻害薬使用以前）かもしれないが、NSAIDsの弊害によって多くの人が入院を余儀なくされている⁶⁾。米国では1997年一年間において約16,000人がNSAIDsの弊害によって死

亡していたという事実もある⁷⁾。

これらの副作用の軽減を目的に開発された鎮痛薬が、選択的COX-II阻害薬である。COXにはCOX-IおよびCOX-IIが存在し、COX-Iはすべての細胞に発現して恒常性に関与しているが、COX-IIは主として炎症関連細胞に発現している。したがって、選択的COX-II阻害薬は従来のNSAIDsと比較して、長期処方に適した薬であることがわかると思う。COX-II選択性を考慮して鎮痛薬を選択することも重要である（表4）³⁾。ただし、長期処方に伴って心血管系合併症の死亡率を増加するという問題が表面化してきており⁸⁾、心血管系合併症を有する患者での長期投与に際しては注意が必要である。

近年、作用機序は不明な点が多いが、アセトアミノフェンの鎮痛機序の本態が末梢性のCOXの阻害作用ではないことが明白となり、長期に投与した際にもNSAIDsのようなCOX阻害に伴う胃粘膜障害、腎機能障害、出血傾向などの副作用の出現が稀であることがわかってきた。したがって、長期処方が必要な際の非オピオイド鎮痛薬の第一選択薬はアセトアミノフェンであると考えべきである。長期に処方が検討されるオピオイド鎮痛薬においても腸機能障害、性腺機能障害、睡眠障害などが指摘されていることも忘れてはいけな。これらのことを考慮すると、WHO方式除痛ラダーにおける鎮痛薬において、アセトアミノフェンは長期処方に最も適した薬であることがわかると思う。

表4 シクロオキシゲナーゼの選択性による非ステロイド性抗炎症薬の分類

COX 選択性	非ステロイド性抗炎症薬
選択的 COX-II 阻害薬	セレコキシブ
↓	エトドラク
COX-II 選択性が比較的高い	メロキシカム
↓	ジクロフェナク、メフェナム酸、
COX-I 阻害薬	ザルトプロフェン、ロキソプロフェン、
	スリダク、ナブメトン、
	ピロキシカム、イブプロフェン、
	ナプロキセン、アスピリン、
	インドメタシン、フルルビプロフェン、
	オキサプロジン、ケトプロフェン、
	モフェゾラク

COX：シクロオキシゲナーゼ、文献3を参照して作成。

④ 患者の状態を考慮した鎮痛薬の選択（全身状態を考慮）

がん疼痛、帯状疱疹関連痛、変形性関節症などの多くの有痛疾患を有する患者は、全身状態が安定していない、高齢であるなど、鎮痛薬の選択にあたっては慎重でなければならない。痛みを緩和する最大の目的は、痛みを完全に取り除くことではなく、痛みを和らげてADLやQOLを改善することであるため、鎮痛薬による弊害については常に考慮してその選択を考えなければならない。

多少効果は劣るが、患者の状態に応じて安全な鎮痛薬を選択することが必要である。例えば、がん患者や高齢者では健常者と比較して糸球体濾過率が著しく低下している可能性がある。このような患者では、鎮痛薬の副作用が顕著に現れる。NSAIDsでは腎血流減少による腎機能の悪化（急性腎不全の危険もある⁹⁾）、オピオイドでは鎮静、せん妄といった意識障害の出現の可能性、鎮痛補助薬では重篤な眩暈、ふらつき、眠気などの出現が問題になる。

これらの鎮痛薬に対して、高齢者や全身状態が低下した患者においても安全かつ有効な鎮痛効果を期待できるのがアセトアミノフェンである。痛みの病態によっては他の鎮痛薬と比較して弱いものの、安全性を考慮した場合、通常使用量の範囲内であればアセトアミノフェンによる副作用、薬害はほとんど問題とならないと考えられる。

⑦ アセトアミノフェン（カロナール[®]）を見直す

アセトアミノフェンは臨床使用が100年を超える非常に歴史の長い薬で、その安全性と有効性については疑う余地のない薬である^{1, 2)}。しかし、本邦では本年1月以前は海外と比較して明らかに少ない容量設定（表5）であったため、安全であるが効かない薬というイメージが定着していた。鎮痛薬というよりむしろ解熱薬というイメージが強くなっていた。

多くの国の鎮痛薬のガイドラインでは、すでに鎮痛薬の第一選択がアセトアミノフェンとされている。「アセトアミノフェンは、その実証された有効性と良好な安全性のプロファイルから、持続痛、特に筋骨

格系疼痛の初期および継続的な薬物治療に推奨される（米国老年医学会の解熱鎮痛薬のガイドライン¹⁰⁾）」と言われるように、アセトアミノフェンが適切な用量・用法によって投与されれば安全かつ安定した鎮痛薬であるがゆえである。そして、アセトアミノフェンはNSAIDsと比較した際に多くの長所を有する鎮痛薬である（表6）。むしろ短所を探す方が難しいくらいである。

緩和ケアが専門的場元弘先生ら¹¹⁾は、がん疼痛患者にWHO方式のがん疼痛治療ガイドラインが示す推奨量に従ってアセトアミノフェンが投与された場合、その必要量は2,700～2,900 mg/日であることを力説している。また、薬物毒理学が専門の鈴木勉先生¹²⁾は、以前より日本でも期待する十分な鎮痛効果を得るためにはアセトアミノフェンを適宜増減すべきで、効果が不十分な場合、倍量（3,000 mg/

表5 各国のアセトアミノフェンの用量

	1回の最大投与量		1日の最大投与量
日本	平成23年1月 以前	500 mg	1,500 mg
	以後	1,000 mg	4,000 mg
大韓民国		1,000 mg	4,000 mg
米国		975 mg	3,950 mg
英国		1,000 mg	4,000 mg

表6 アセトアミノフェンの長所と短所

アセトアミノフェンの長所	
1. 長い歴史のため使用経験が豊富である	
2. 安全域が広い	
3. 長期投与可能である	
4. 空腹時に服用可能であり、むしろ空腹時の服用により効果発現が促進される	
5. 消化器系に対する副作用が少ない	
6. 腎機能障害が非常に弱い	
7. 血小板凝集抑制作用が少ない	
8. アスピリン喘息の発症がほとんどない	
9. ライ症候群に対する危険率が低い	
10. インフルエンザ脳症の予防上、安全に服用できる唯一の薬剤である	
11. ニューキノロン系抗菌薬との併用が可能である	
12. 新生児から高齢者まで安全に使用できる	
13. 妊婦に対して比較的 safely に使用できる	
14. 非常に安価な薬である	
15. 多くの剤形を有する	
16. オピオイド鎮痛薬との併用による有用性が指摘されている	
アセトアミノフェンの短所	
1. 本邦で設定されていた従来の用法・用量では、効果が弱い	
2. 本邦では注射剤がない	
3. 大量の服用により重篤な肝障害の可能性がある	

表7 NSAIDs 潰瘍のリスク

・消化性潰瘍の既往
・複数のNSAIDs使用
・高用量のNSAIDs使用
・抗凝固療法中
・軽症の消化性潰瘍の既往
・70歳以上の高齢者
・ステロイドの内服
・ビスホスホネートの使用

表8 アセトアミノフェンの推奨される使用方法

1. アセトアミノフェンを第一選択に考える
2. アセトアミノフェンの開始量は、患者の状態に応じて2,400～4,000 mg/日を考慮する
3. アセトアミノフェンに鎮痛効果を認めるが不十分な場合は、非ステロイド性抗炎症薬の頓用を考慮する
4. アセトアミノフェンが無効な場合、痛みの病態を考慮して、鎮痛補助薬あるいはオピオイド鎮痛薬の投与を考慮する
5. 鎮痛補助薬やオピオイド鎮痛薬の投与に際しては、アセトアミノフェンの併用を考慮する

日) までの増量も検討するべきであると訴えていた。そして、それらの専門家の訴えが平成23年1月よりアセトアミノフェンの用量・用法を国際基準と同様まで押し上げる結果となった。

アセトアミノフェン1,000 mg/回, 4,000 mg/日という用量設定となった今、アセトアミノフェンは本邦においても鎮痛薬の第一選択薬となりえると思われる。特に、表7に示したリスクを有する患者ではアセトアミノフェンを無条件に選択してほしい。著者らが考えるアセトアミノフェンの使用方法を表8にまとめたので、ぜひ、臨床でその有効性と安全性を試してみてください。

● おわりに

痛み治療の本当の目的は、痛みの緩和によって、ADLやQOLを改善し、ときに痛みが原因となっている疾患に対する治療意欲を回復、維持させることだと著者らは考えている。本稿に述べたことを十分に踏まえて、痛みの強さ、痛みの病態、持続期間、患者の状態にあわせた鎮痛薬の選択を考えてください。

文 献

- 1) 山口重樹, 北島敏光: アセトアミノフェン. ペインクリニック, 29: 606-613, 2008
- 2) 山口重樹, 北島敏光: アセトアミノフェンの新たなる展開. ペインクリニック, 31: S255-S270, 2010
- 3) 後閑 大, 加藤 実: NSAIDsの新展開(特にコキシブ系薬物の新展開). ペインクリニック, 31: S243-S253, 2010
- 4) 山口重樹 ほか: 非がん性の慢性疼痛患者へのオピオイド処方についての留意点. ペインクリニック, 31: 663-666, 2010
- 5) International Association for the study of pain: Pharmacological Management of Neuropathic Pain. Pain Clinical Update, 18: 1-8, 2010

- 6) Pérez Gutthann, S., et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. Arch Intern Med, 156: 2433-2439, 1996
- 7) Wolfe, M. M., et al.: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med, 340: 1888-1899, 1999
- 8) Brophy, J. M.: Cardiovascular risk associated with celecoxib. N Eng J Med, 352: 2648-2650, 2005
- 9) Huerta, C., et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. Am J Kidney Dis, 45: 531-539, 2005
- 10) American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc, 57: 1331-1346, 2009
- 11) 的場元弘 ほか: WHO方式がん疼痛治療ガイドラインの推奨量によるアセトアミノフェン: 日本における有効性と安全性の多施設処方調査. ペインクリニック, 28: 1131-1139, 2007
- 12) 鈴木 勉: アセトアミノフェンを見直す. 痛みと臨床, 6: 136-139, 2006

Profile 山口重樹 (Shigeki Yamaguchi)

獨協医科大学 麻酔科学講座 准教授
 専門: 麻酔, ペインクリニック, 慢性疼痛, 緩和ケア

北島敏光 (Toshimitsu Kitajima)

獨協医科大学 麻酔科学講座 教授

Donald R. Taylor

Comprehensive Pain Care, P.C.
 Pain Management, Clinical Research and Office Based
 Opioid Addiction Treatment



活用しよう！緩和ケアの新しい薬剤

新しいオピオイドを活用する

—フェントス[®]テープ—

How to use Fentos[®] tape for Cancer Pain

山口重樹* 北島敏光* Donald R. Taylor**

Shigeki Yamaguchi, Toshimitsu Kitajima and Donald R. Taylor

Key words : がん疼痛, フェンタニル, 貼付剤

● 緩和ケア 21 : 578-581, 2011 ●

薬剤の特徴—ここが新しい！

▶ Point

- ・患者の側に立って開発された製剤。
- ・世界初の1日用経皮吸収型フェンタニル製剤。
- ・3日用経皮吸収型フェンタニル製剤と臨床はほぼ同じ。
- ・3日用経皮吸収型フェンタニル製剤と若干薬物動態が異なる。

フェントステープ（フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤）（以下、斜体文字は商品名）は、世界初の1日用フェンタニル経皮吸収型製剤である。そして、従来使用されてきたデュロテップMTパッチ（3日用フェンタニル経皮吸収型製剤）が海外で開発されて本邦に導入されたものであるのに対して、フェントステープは国内で企画、開発、製造された純国産品である。

デュロテップMTパッチ（以前は、デュロテップパッチ）が本邦で承認されてから約10年が経過し、その有用性、安全性が確立されてきたことはいままでのまもない。特に、 μ_1 受容体の選択性が高いというフェンタニルの薬理学的特徴から、オピオイドによる嘔気、便秘、眠気などの副作用の発現が少なく、フェンタニル貼付剤はがん疼痛治療に必須の薬となっている¹⁾。

しかし、多くの経皮吸収型製剤（たとえば、亜硝酸剤、気管支拡張剤など）が1日用であるのにもかかわらず、フェンタニル経皮吸収型製剤のみが3日用であった。そのため、3日用であるデュロテップMTパッチでは多くの問題点も指摘されてきた。特に、貼付剤が処方されている患者からは、多くの意見が出されている²⁾。たとえば、「剥がれることを気にしなくてよいようにしてほしい」「かぶれにくくしてほしい」「貼り替えるタイミングを忘れないようにしてほしい」「貼りや

*獨協医科大学 麻酔学講座 : Dokkyo Medical University, School of Medicine, Department of Anesthesiology (〒321-0293 下都賀郡壬生町北小林880)

**Comprehensive Pain Care, P.C. Pain Management, Clinical Research and Office Based Opioid Addiction Treatment

0917-0359/11/¥400/論文/JCOPY

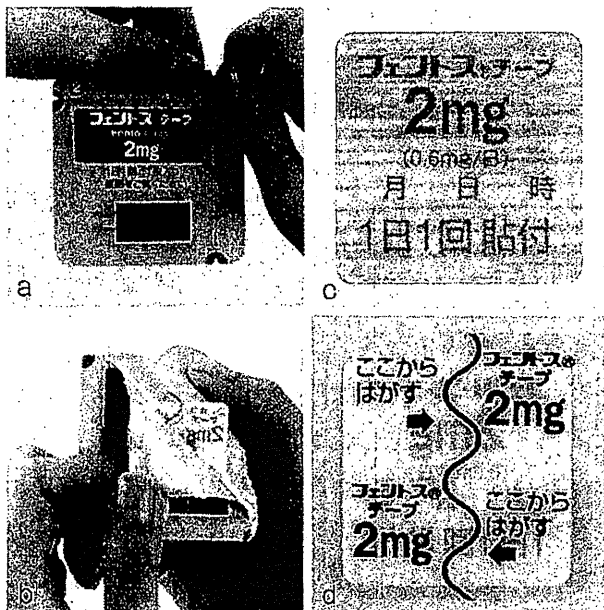


図1 製品の工夫

a: 開封しやすいミシン目の入った包装, b: 取り出し易い開封後の段差, c: 見やすい白色支持体, d: 波型カットのライナー

すくしてほしい」「サイズを小さくしてほしい」などが挙げられている。

また、貼付開始後3日目には血中濃度が低下し、この時期に痛みの増強を訴える患者もみられる³⁾。

このような従来のフェンタニル経皮吸収型製剤の剤形が抱えていた問題点を、フェントステープが解決している。

1. 剥離の心配が減る

貼付時間の短縮により保護テープの使用が必要なくなる。入浴のタイミングに合わせた貼り替えにより、入浴中の剥離を回避できる。

2. かぶれが減る

毎日貼付部位を変えることができるため、貼付部位のかぶれや搔痒感が減る。また、貼付部位の衛生面も改善される。

3. 貼り替え忘れが減る

3日用の経皮吸収型製剤では貼り替えを忘れてしまうことも少なくなく、痛みの増強によって貼り替えを忘れていないことに気がつくこともあった。しかし、毎日、同時刻に貼り替えることで、貼り替え忘れのリスクはかなり少なくなると思われる。

4. 貼りやすい

従来の経皮吸収型製剤と比べて、フェントステープでは包装の工夫（開封、取り出しが容易：図

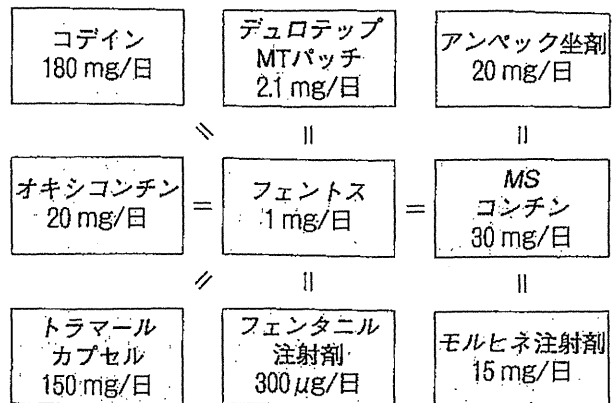


図2 他のオピオイド製剤との換算

1a, b), 白色の支持体（確認しやすい：図1c), 波型カットのライナー（はがしやすい：図1d), 強力な粘着力（貼付失敗後も再貼付可能）などの改善点がみられる。

5. 安定した効果が得られる

1日用経皮吸収型製剤では、毎日安定した血中濃度が維持できるため、効果が不安定になることは少なくなった。

しかし、経皮吸収型製剤のサイズは1日用と3日用ではほとんど変わらない。薬の吸収量は貼付面積に依存していることがその原因である。

基本的な使い方—症例に沿った解説

フェントステープの臨床は、従来の3日用フェンタニル経皮吸収型製剤と同様である。

① 症例1

1. 概要

膵臓がんの男性、持続する背部痛に対してオキシコンチン（塩酸オキシドロン水和物徐放錠）20 mg/日（10 mg ずつ1日2回）が投与され、安定した疼痛管理が継続されていた。しかし、上部消化管の通過障害が出現、内服が困難となり、フェンタニル経皮吸収型製剤が選択された。

2. 処方例

オピオイド鎮痛薬の換算比（図2）にしたがってフェントステープ1 mgが処方された。

3. 解説

オピオイドローテーションが必要となった症例である。上部消化管の通過障害などにより、経口摂取が困難となった場合、鎮痛薬の投与経路の変

更が余儀なくされる。経口投与されていた同じ鎮痛剤の注射剤を用いた持続静脈注射，あるいは持続皮下注射も1つの選択肢かもしれない。これら投与方法では何らかの器具が必要，ADL（日常生活活動）の低下などの問題がある。

フェンタニル経皮吸収型製剤は，これらの点を容易に解決できる。特に，ADLが高い外来患者では鎮痛薬の投与経路変更では，フェンタニル経皮吸収型製剤が第1選択となる。

オキシコンチン 20 mg/日（10 mg ずつ 1 日 2 回）からフェントステープ 1 mg への具体的な変更方法は，オキシコンチン 10 mg の内服と同時に，フェントステープ 1 mg を貼付し，以降オキシコンチン 10 mg の内服を中止し，必要に応じてレスキューとしてオキノーム（オキシコドンの速放製剤）2.5 mg/回を使用する。

② 症例 2

1. 概要

膵臓がんの女性。腹膜播腫のため急激な痛みの増強，イレウス症状による経口摂取不能により緊急入院となった。オピオイドの投与に対して，フェンタニルの持続静脈注射により用量調節を行い，フェンタニル経皮吸収型製剤の投与が検討さ

れた。

2. 処方例

フェンタニル 600 μ g/日（25 μ g/時間）の持続静脈注射により痛みが概ね緩和され，フェントステープ 2 mg の処方となった。

3. 解説

経口摂取困難な状態でのオピオイド導入を余儀なくされる場面は，しばしば経験する。しかし，フェンタニル経皮吸収型製剤のオピオイド未使用患者への投与は，認められていない。そのような場合，フェンタニルもしくはモルヒネの持続静脈注射による用量調節が有用な手段である。特に，PCA（patient controlled analgesia）ポンプやシンリンジ・ポンプを用いたフェンタニル持続静脈注射は，フェンタニル経皮吸収型製剤の用量決定を容易にする。経皮吸収型製剤の放出速度とフェンタニル持続静脈注射の投与速度は概ね一致する。

本症例では，フェンタニル 600 μ g/日（25 μ g/時間）の持続静脈注射により痛みが緩和され，25 μ g/時間の放出速度であるフェントステープ 2 mg へ容易に移行できた。具体的な持続静脈注射から経皮吸収型製剤への移行方法は，経皮吸収型製剤の貼付開始後 6 時間ごとに 4 分の 1 持続静脈注射量を減量していく方法が推奨される。

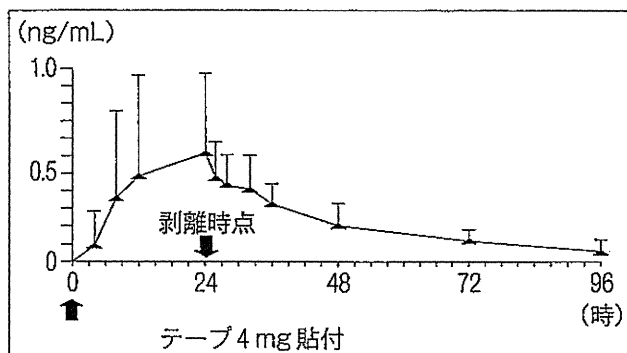


図3 フェントステープ単回貼付時の血中フェンタニル濃度の推移
（「フェントステープ」添付文書より）

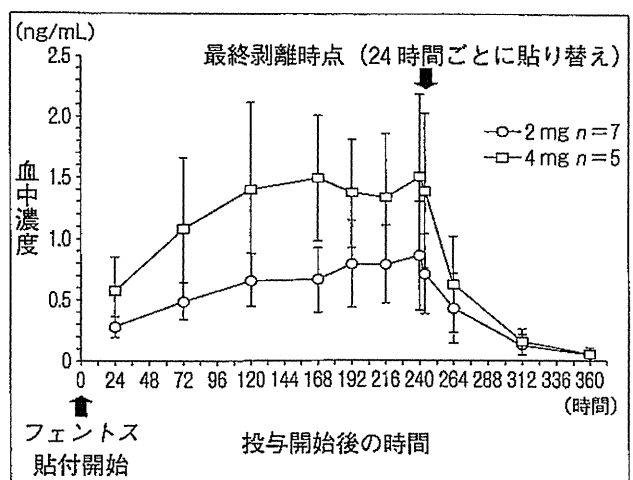


図4 フェントステープ反復貼付時の血中フェンタニル濃度の推移
（「フェントステープ」添付文書より）

まとめ—使いこなすためのアドバイス

◆他のオピオイド鎮痛薬との換算比を十分に理解して使用する (図2)。

フェンタニルには経口剤がないため、経口剤もしくは注射剤にて用量調節 (タイトレーション) を行いモルヒネとの換算比を参考にフェントステープの用量を決定する。

◆速放製剤 (レスキュー) を上手に併用する

貼付剤では経口剤や注射剤と比較して細かな用量調節ができない。速放製剤を上手に使用して、貼付剤の用量間の谷間を埋める必要がある。この問題は、フェントステープだけではなく、フェンタニル経皮吸収型製剤すべてに通ずるものである。

◆1 日用経皮吸収型製剤の特徴を理解する

以下のような勘違いをしない。

①速放製剤ではない：従来の3日用製剤と同様に貼付後最高血中濃度への到達は約24時間後であり、貼付開始時あるいは増量時にはほかのオピオイド製剤の併用が必要な場合が多い (図3)。

②オピオイド未使用 (naïve) の患者に貼付可能ではない：添付文書には「他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛薬の継続的な投与を必要とする癌疼痛の管理にのみ使用すること」と記載されている。不用意なフェンタニル経皮吸収型製剤の使用開始によって疼痛管理が不安定になる可能性が指摘されている⁴⁾。

③用量調節 (タイトレーション) が容易となったわけではない：同じ用量のフェントステープを連日貼付しても数日間、血中フェンタニル濃度は上昇を続けるため (図4)、増量は慎重に行わなければならない。添付文書にも「初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと」と記載されている。2日後の増量でも過量となることがあるため、増量は慎重に判断する。

④剥離後の入浴においても血中濃度の上昇に注意が必要である：フェンタニル貼付剤使用中の患者では、入浴に際して血中濃度が一過性に上昇し、効果および副作用が強くなる可能性がある。これは、貼付剤を剥離しての入浴によって改善される問題ではない。入浴によって拡張した皮下毛細血管に、既に皮下に放出、貯留したフェンタニルの流入が促進されることによる。1日用になっても解決されない問題である。

文 献

- 1) Nugent M, Davis C, Brooks D, et al : Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 21 : 385-391, 2001
- 2) 服部政治, 佐野博美, 田中清高, 他 : がん性疼痛およびその緩和ケアに関する意識調査—患者と医療従事者の意識の隔たりについて. *新薬と臨牀* 59 : 1425-1436, 2010
- 3) Kokubun H, Matoba M, Hoka S, et al : Relationship between serum fentanyl concentration and

transdermal fentanyl dosage, and intra-individual variability in fentanyl concentration after application of fentanyl patches in patients with cancer pain. *J Pharm Health Care Sci* 33 : 200-205, 2007

- 4) Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, et al : Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? a study of cancer patients in Italy. *Support Care Cancer* 14 : 400-407, 2006

痛みに対する緩和治療

3 オピオイドの使い分け

山口重樹 (やまぐち・しげき) 永尾勝 (ながお・まさる) 北島敏光 (きたじま・としみつ) 獨協医科大学麻酔科学教室
 Donald R. Taylor Comprehensive Pain Care PC, Marietta (US)

がん疼痛におけるオピオイドの役割

がん疼痛の治療の基本はWHO三段階除痛ラダー(図1)ですが、痛みの強さ、がん治療中の患者のさまざまな状態を考慮すると、強力な鎮痛作用を有し、作用部位が広範な(図2)オピオイドの早期処方が望まれます。さらに、近年のがん治療の進歩とともにがん治療期間が長期に及んでいて、オピオイド処方の意義は緩和ケア的な使用のみならず支持的な使用が重要とされています(図3)。しかし、日本においてはオピオイドの消費量はいまだ少なく、がん疼痛に対して適切にオピオイド治療が行われているとはいえません¹⁾(図4)。本稿では、適切かつ有効ながん疼痛治療に向けてのオピオイドの使い分けについて述べます。

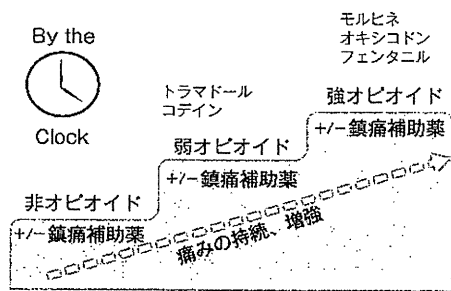


図1 WHO三段階除痛ラダー

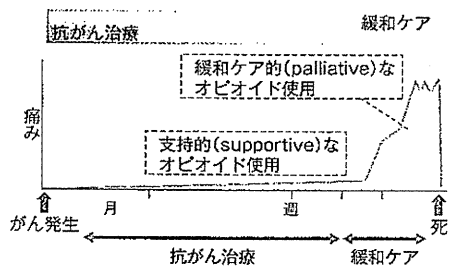


図3 オピオイドが必要な期間が増えている

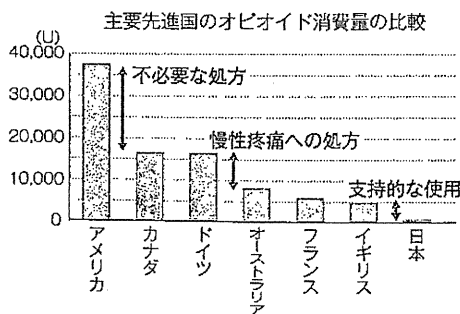
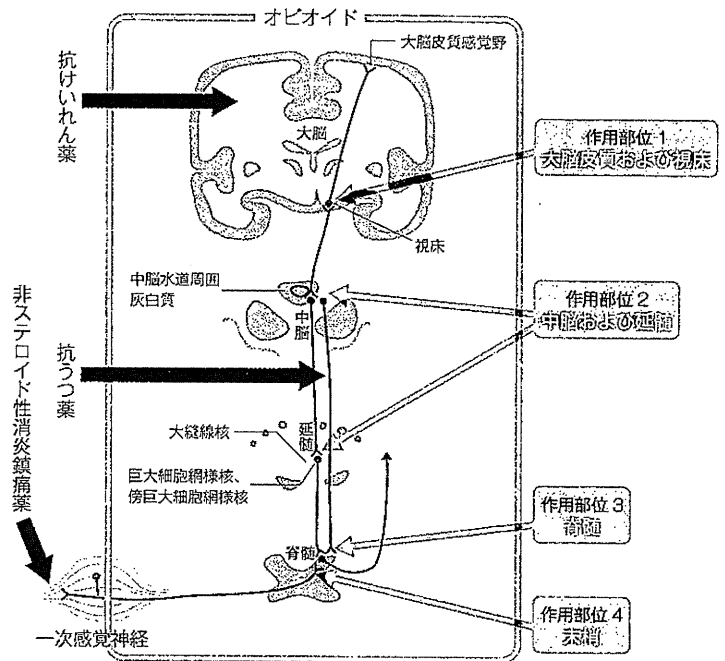


図4 本邦ではオピオイドの支持的な使用が進んでいない(文献1を引用改変)



オピオイドの作用部位	
1. 大脳皮質および視床	大脳皮質や視床の神経系に存在する μ オピオイド受容体に作用し、痛覚情報伝達を抑制する。
2. 中脳および延髄	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、下行性抑制系を賦活化する。
3. 脊髄	脊髄後角に作用し、一次ニューロンの終末での神経伝達物質の遊離を抑制する。また、二次ニューロン側にも作用して興奮を抑制する。
4. 末梢	末梢の一次ニューロンに存在するオピオイド受容体に作用し、侵害受容器の閾値を上げ、痛みのインパルスの発生を減少させる。

図2 オピオイドの広範な作用部位



オピオイドの使い分けについて

表1 一般的にがん疼痛に使用されている弱オピオイド

特徴	剤形	処方の実態
<ul style="list-style-type: none"> ●医療用麻薬/向精神薬の指定がない。 ●安価である。 ●抗うつ薬(鎮痛補助薬の一つ)と同様の、ノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害作用を有する。 ●日本では速放製剤のみ。 	<ul style="list-style-type: none"> ●経口(カプセル) トラマール®カプセル ●注射剤 トラマール®注 	<p>開始量: 100mg/日(4回に分服) 最高量: 400mg/日(4回に分服)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●高齢者や全身状態不良患者では、開始量は50mg/日、最高量は300mg/日が望ましい
<ul style="list-style-type: none"> ●コデインリン酸塩(1%散もしくは5mg錠)であれば、医療用麻薬・向精神薬の指定がない。 ●鎮痛作用の本態はモルヒネなどの代謝産物である。 ●モルヒネと同様の副作用への配慮が必要となる。 	<ul style="list-style-type: none"> ●コデインリン酸塩散 1%、10% ●コデインリン酸塩錠 5mg、20mg 	<p>開始量: 80mg/日(4回に分服)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●180mg/日を超えたら、強オピオイドの使用を考慮

表2 一般的にがん疼痛に使用されている強オピオイド

特徴	剤形	処方の実態
<ul style="list-style-type: none"> ●多くの臨床経験を有する。 ●多くの剤形がある。 ●投与経路別の換算比が確立されている。 ●速放製剤と徐放製剤がある。 ●導入時、速放製剤を用いた用量調節が有効。 	<ul style="list-style-type: none"> ●速放製剤(注射剤、錠剤、坐剤、散剤、水液) ●徐放製剤(錠剤、カプセル、細粒) 	<p>開始:</p> <ul style="list-style-type: none"> ●速放製剤(5mg)を用いて6時間ごとに内服 ●徐放製剤を用いて20~30mg/日 <p>突出痛への対応: 一日量の1/6の速放製剤 増量: 通常1.5倍ずつ</p>
<ul style="list-style-type: none"> ●名前のイメージが良い。 ●代謝産物の薬理活性が少ない。 ●速放製剤と徐放製剤がある。 ●少量の剤形が用意されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ●速放製剤(オキシノーム®散) ●徐放製剤(オキシコドン®錠) ●注射剤(開発中) 	<p>開始: オキシコドン徐放製剤 10mg/日</p> <p>突出痛への対応: 一日量の1/6の速放製剤 増量: 通常1.5倍ずつ</p>
<ul style="list-style-type: none"> ●$\mu 1$受容体の選択性が高い($\mu 2$受容体作動に伴う便秘・眠気などの不利益な作用が少ない)。 ●貼付剤がある。 ●オピオイド未使用の患者においては、安全域が狭い。 ●経口剤がない。 	<ul style="list-style-type: none"> ●速放製剤(注射剤、口腔内崩壊製剤の導入が予定) ●貼付剤(3日用および1日用製剤) 	<ul style="list-style-type: none"> ●他のオピオイド鎮痛薬が一定期間投与され、認容性が確認された患者にのみ使用 <p>突出痛への対応:</p> <ul style="list-style-type: none"> ●他のオピオイドを使用 ●フェンタニルの口腔内崩壊製剤では独自の用量調節が必要 <p>増量: 慎重な増量が必要</p>

表1および表2に代表的なオピオイドの特徴を示します。いずれも、優れた鎮痛効果と、同様の副作用を有していることに違いはありません。したがって、オピオイドの種類、剤形などにこだわりすぎることは危険です。各々の施設で使用

できる製剤、処方慣れた製剤、患者が好きな製剤、患者の状態に合わせた製剤等を、考慮して選択することが望まれます。

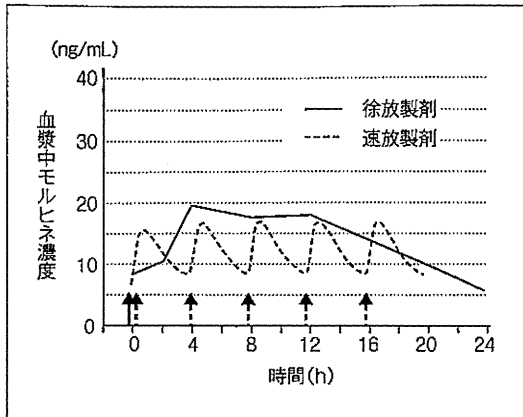
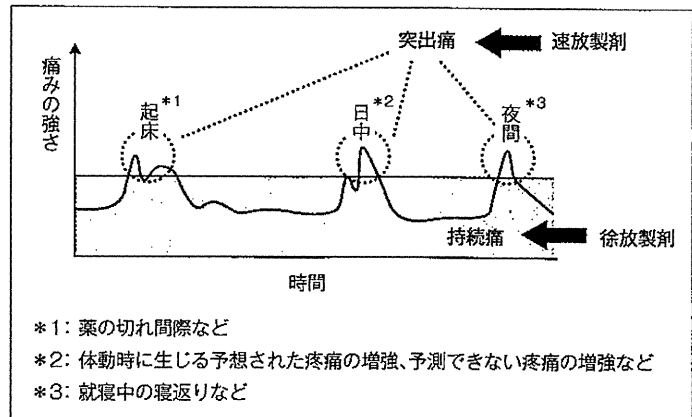


図5 作用時間と効果持続時間



- *1: 薬の切れ間際など
- *2: 体動時に生じる予想された疼痛の増強、予測できない疼痛の増強など
- *3: 就寝中の寝返りなど

図6 持続痛と突出痛

速放製剤と徐放製剤の使い分け

一般的にがん疼痛には、持続痛(24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛み)と突出痛(鎮痛薬により痛みがコントロールされている患者に突然一時的に現れる強い痛み)の二つの要素が混在します²⁾。オピオイドの薬物動態(図5)を考慮して、図6に示すように持続痛には徐放製剤、突出痛には速放製剤といったオピオイドの使い分けが必要となります。

弱オピオイドの意義と使い分け

がん疼痛治療において、痛みの発生早期から、弱オピオイドを上手に使うことは重要です。非オピオイド投与中に有害な副作用の出現、投与量の増量の検討、効果の減弱などを経験した際には、弱オピオイドへの変更あるいは併用を検討する必要があります。安価で、医療用麻薬あるいは向精神薬に指定されていないコデインリン酸塩(1%散、5mg錠)やトラマドールは、患者の受け入れは良いようです。ペンタゾシン、ブプレノルフィン、拮抗性あるいは部分作用性鎮痛薬であるため、がん疼痛への使用は推奨されていません。

強オピオイドの意義と使い分け

強オピオイドの意義は、「行われてきた治療にもかかわらず耐えがたいと表現される痛み」への対応と理解してよいと思われます。非オピオイドあるいは弱オピオイド投与中のすべての患者において、常に強オピオイド使用の可能性を考慮しておく必要があります。多くの患者が耐えがたい痛みを訴える可能性があるからです。弱オピオイドを経て強オピオイドに変更するということは、必ずしも必要ありません。むしろ、強オピオイドを使用していない患者においても、突然の耐えがたい痛みの発生に備えて、少量の速放性オピオイドを患者

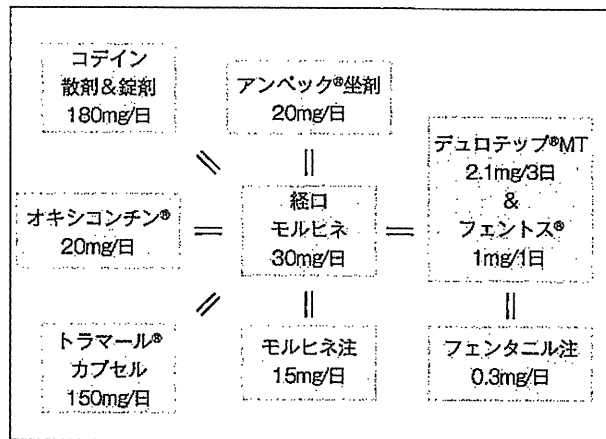


図7 オピオイドの換算比

に処方し、いつでも使用できるように準備しておいてもよいと思われます。

強オピオイドの使い分けについては決まった結論はありませんが、当施設では、基本はモルヒネ、モルヒネに悪い印象を持つ患者にはオキシコドン、経口摂取が困難あるいは困難となる可能性が高い患者にはフェンタニル貼付剤が選択されていることが多いようです。

オピオイドローテーション

オピオイドの使い分けにおいて重要な選択肢の一つがオピオイドローテーションです。オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できないときや、鎮痛効果が不十分なときに、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することをオピオイドローテーションといい、オピオイド間の換算表(図7)を用いて行なわれています。

オピオイド処方時の副作用の注意点

薬剤・製剤間に若干の違いはあるものの、すべてのオピオイドに副作用が出現します。特に、嘔気・嘔吐、便秘の問題は、鎮痛効果発現以前に出現することが予想されるため、オ

ピオイド治療中は常に、痛みの緩和の程度のみならず副作用について観察・対応(制吐薬、緩下剤等)しなければなりません。



オピオイド処方における看護の役割

オピオイドの適正な知識と経験、患者の観察、患者・家族への説明・指導によって、安全かつ有効ながん疼痛治療が、容易に可能になります。看護の役割で最も重要なことは、オピオイドが処方された患者の観察と、評価です。服薬状況の確認、効果の評価、副作用の発現の有無などの情報を患者から直接収集し、患者の状態に合ったオピオイド処方かどうかを判断、他の職種の医療スタッフに的確にその情報を伝えることが重要です。



図8 看護師の役割



オピオイド処方にあたっての患者・家族への説明

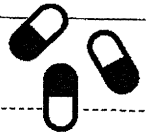
患者にとっていちばん身近な存在である看護師の説明は重要で、オピオイドの適切な知識を持ち、患者や家族に説明でき、質問や不安の声に適切に答えることのできるスキルが必要です。オピオイドを用いたがん疼痛治療の成功の鍵は看護師が握っていると思います。



図9 患者への説明

文献

- 1) 日本医師会監修. “緩和ケアとは”. がん緩和ケアガイドブック. 2008年版. 東京, 青海社, 2008, 8-10.
- 2) 北條美能留ほか. “がん疼痛の分類・機序・症候群”. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 2010年版. 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編. 東京, 金原出版, 2010, 14-23.



高用量アセトアミノフェンの使い方

従来の約2倍量が投与可能に

獨協医大 麻酔科学講座 山口 重樹、北島 敏光
Comprehensive Pain Care, P.C. Donald R. Taylor

海外では、医師も患者もアセトアミノフェンを鎮痛薬の第1選択薬と考え、医療用および一般用医薬品として広く使用されている。

一方、日本ではアセトアミノフェンの解熱作用は評価されているものの、その優れた鎮痛効果を認識する医療者は少なく、アセトアミノフェンの鎮痛薬としての恩恵を十分に受けている患者は少ない。その原因として、日本における用量の設定が極端に少なかったことが挙げられる。

しかし今年1月、アセトアミノフェンの添付文書が改訂され、国際標準並みの高用量の使用が可能となった(表1)。今後わが国においても、同薬の活用が広まると予想される。本稿では、高用量におけるアセトアミノフェンの使い方や、鎮痛薬としての可能性について述べる。

鎮痛薬処方を考え直す

日本では鎮痛薬の第1選択薬として、ロキソプロフェンを中心とした非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が使用されることが多い。

ただし、NSAIDsの主な作用は本来鎮痛ではなく、抗炎症作用(シクロオキシゲナーゼを阻害することでプロスタグランジン[PG]などの炎症物質の産生を抑制する)だ。このことを理解せずにNSAIDsが処方されている場合は要注意だろう。NSAIDsによるPG産生の抑制は、消化性潰瘍、腎機能障害、出血傾向といった副作用を引き起こす可能性がある。特に、高齢化が進み虚血性疾患に対する抗血栓療法が広く行われているわが国では、鎮痛目的で処方されているNSAIDsによる副作用は無視

表1 アセトアミノフェンの用量の国際比較

	1回の最大投与量	1日の最大投与量
日本	1000mg (添付文書改訂前は500mg)	4000mg (添付文書改訂前は1500mg)
韓国	1000mg	4000mg
米国	975mg	3950mg
英国	1000mg	4000mg

図1 各種鎮痛薬の特徴(著者作成)

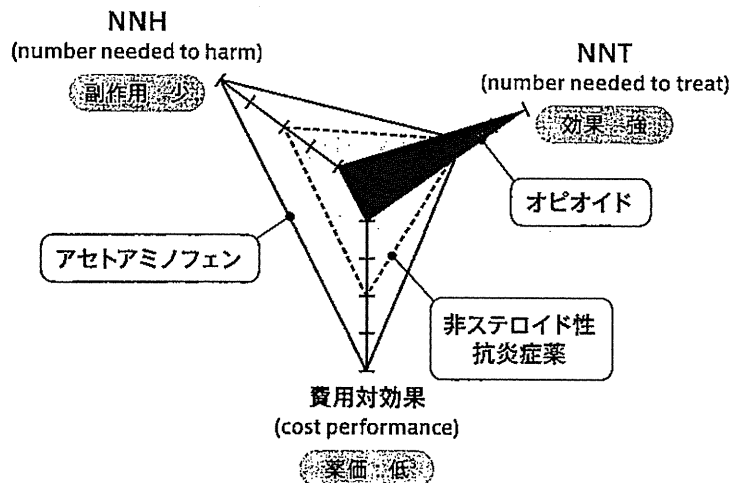
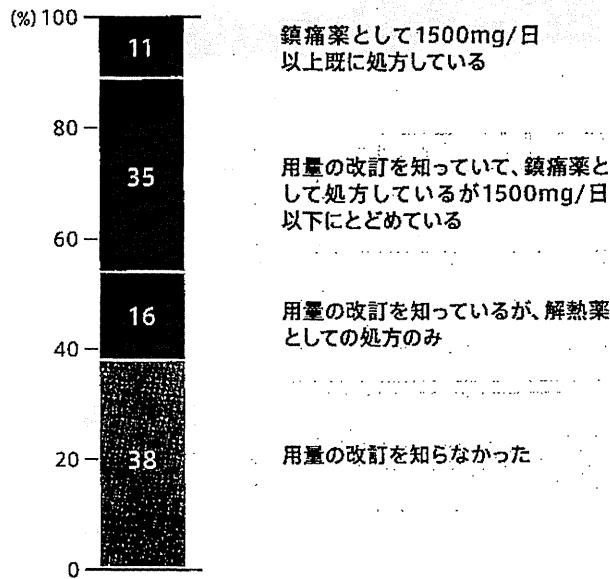
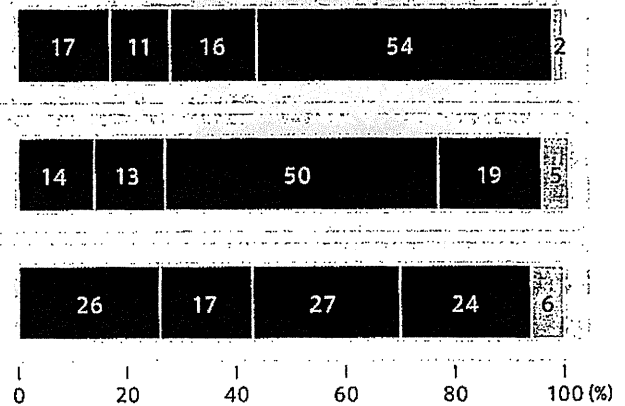


図2 アセトアミノフェンの用量改訂に対する医師の認知度



- 拡大用量での鎮痛処方を前向きに考える
- 拡大用量での有効性、安全性に疑問
- 拡大用量での必要性に疑問
- 今後の使用状況を見て検討する
- その他



(2011年8月実施のインターネット調査、MedPeer社提供)

できない。

米国においては、1990年代から鎮痛薬としてのNSAIDsの危険性が数多く報告され¹⁾、NSAIDs使用を制限するガイドライン²⁾も見受けられるようになってきた。今、日本においても鎮痛薬の処方について考え直す良い時期にきていると思われる。

鎮痛薬としてのアセトアミノフェン

アセトアミノフェンは世界中の多くのガイドラインにおいて第1選択の鎮痛薬と位置付けられている。これは、アセトアミノフェンの100年近い使用経験から、優れた鎮痛効果と安全性が立証されてきたからである。

121ページ図1に各種鎮痛薬の治療必要数 (number needed to treatment: NNT)、危険因子の影響 (number needed to harm: NNH)、費用対効果 (cost performance) の概略を示す。アセトアミノフェンはいずれの要素を見ても優れた鎮痛薬といえる。また、アセトアミノフェンの保険適用となっている疾患は、頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、急性上気道炎の解熱・鎮痛、小児科領域の解熱・鎮痛、変形性関節症と、多岐にわたる。

WHO方式の癌性疼痛治療ガイドラインは非癌性疼痛の管理にも用いられるが、これには痛みの強さに応じて鎮痛薬を選択することと明記され (3段階除痛ラダー)、第1段階では非オピオイド系鎮痛薬を選択するとされている。しかし、それらの非オピオイド系鎮痛薬の選択方法に関する詳細までは触れられていない。

非オピオイドにはNSAIDsとアセトアミノフェンが含まれるが、両者の選択において最初に考えなければならないことは、患者の状態、痛みの病態、痛みの持続時間である。全身状態が良好で、強い炎症も一時的にしか起こらないような場合には短期間のNSAIDsの使用も問題はないが、体の予備能が限られた高齢者や鎮痛薬の投与が長期間に及ぶような場合には、図1のような利点から、アセトアミノフェンを第1に考えるべきであろう。

高用量で効果を引き出す

前述したように、今年1月にアセトアミノフェンの用量が改訂されたが、それを知らない医療者は意外と多い (図2)。諸外国と同様、1回最大投与量1000mg、1日最大投与量4000mgまでアセトアミノフェンの処方が可能となっており、これはそれぞれ以前の最大投与量の2倍、2.7倍である。

表2 患者の状態に合わせた高用量アセトアミノフェンの使用例

	一般的な用量	高齢者	全身状態不良者 アルコール多飲者
1回量 (mg)	600~1000	500~800	400~600
1日量 (mg)	2400~4000	2000~3200	1600~2400
NSAIDs使用時の レスキュー	600~800mg/回 で、1日2回程度	400~600mg/回 で、1日2回程度	400mg/回で、 1日2回程度

筆者は米国留学中に、頭痛、歯痛に対してアセトアミノフェンを1回1000mg/回、1日最大4000mgまで内服した経験があり、その有効性と安全性を実感しており、高用量のアセトアミノフェンに抵抗感はない。しかし、高用量アセトアミノフェンの使用経験が少ない日本の医師は、処方に戸惑いを感じるかもしれない。

的場ら³⁾は、WHO方式の癌疼痛治療ガイドラインが示す推奨量に従って癌患者にアセトアミノフェンを投与した結果、2700~2900mg/日の投与で癌疼痛を十分に緩和することができたと報告している。痛みの程度が強い癌疼痛においても、アセトアミノフェン3000mg/日程度で十分に痛みが緩和できるということになる。

また、癌疼痛以外の一般的な痛み（特に急性痛）に対する有効性の報告も多い。腰痛に対するアセトアミノフェンの報告⁴⁾では、900~2700mg/日と個人差はあるものの、一定量を投与することで十分な疼痛緩和が得られている。この報告では、多くの患者において1800mg/日以上のアセトアミノフェンが必要だったとされている。われわれの帯状疱疹での使用経験では、1800~2400mg/日のアセトアミノフェンの投与で十分な痛み緩和が得られた⁵⁾。抜歯後の痛みにおいてもロキソプロフェンと同等の鎮痛効果があるという報告が多い⁶⁾。

高用量のアセトアミノフェン処方では、600~800mg/回、2400~3200mg/日程度で投与を開始し、痛みの強さ、患者の全身状態を考慮しつつ、1000mg/回、4000mg/日まで増量を考慮するとよいであろう。患者の状態に応じた用量設定について、当院での目安を表2に示したので参考にしてほしい。

高用量アセトアミノフェン処方の注意点

最近、米国で一般用医薬品のアセトアミノフェン（商品名Tylenol）において、「1日量が3000mgを超える際には医師の診察を受けるように」という注意喚起が出された⁷⁾のは興味深い。この注意喚起からアセトアミノフェンの投与量について考察してみると、3000mg/日までは安全であるが、それ以上は一定の監視下で使用されるべきということになる。

アセトアミノフェンで注意しなければならない副作用はアセトアミノフェン中毒に伴う肝障害だろう。大量服用により肝細胞が壊死し、肝不全で死亡する恐れもある。アセトアミノフェン中毒の多くが10g以上の過剰摂取により発症している。日本ではその原因の多くが誤用（自殺目的の一般用医薬品の大量摂取）であり、用量が変更されたからといってアセトアミノフェン中毒の発生を過剰に心配する必要はないと考えられる。とはいえ、アセトアミノフェンは肝臓で代謝されるため、高用量投与、長期投与では肝障害のモニタリングが必要となるであろう。特に、アルコール多飲者、るいそうの著しい患者での高用量処方では慎重に行う必要がある。

【参考文献】

- 1) Pérez-Gutthann S, et al. Arch Intern Med 1996;156:2433-9.
- 2) J Am Geriatr Soc 2009;57:1331-46.
- 3) 的場元弘ら. ペインクリニック 2007;28:1131-9.
- 4) 那須輝夫. 診断と治療 2004;92:2144-6.
- 5) 山口重樹ら. ペインクリニック 2010;31:S255-70.
- 6) 中野みゆきら. 日口誌 2004;17:205-10.
- 7) http://www.tylenolprofessional.com/letter_plans_for_new_dosing_instructions.html

獨協医科大学麻酔科の山口と申します。私の専門は麻酔科ですが、ペインクリニック医として緩和ケアチームの一員としてがん疼痛治療を中心に緩和ケア活動をしています。今は、緩和ケア、慢性疼痛、麻酔管理などオピオイドが必要な全ての領域で、オピオイドを用いて痛みと闘っています。というわけで、様々な角度から患者の痛みとオピオイド治療を診ることができ、とても充実した毎日をおくっています。今日は、最新のがん性疼痛マネジメントという話題をいただきましたが、新しい話というよりは、今、僕たちが使用することができるようになった鎮痛薬をどのように使いこなすかについて、僕の考えていることを皆さんに伝えたいと思います。

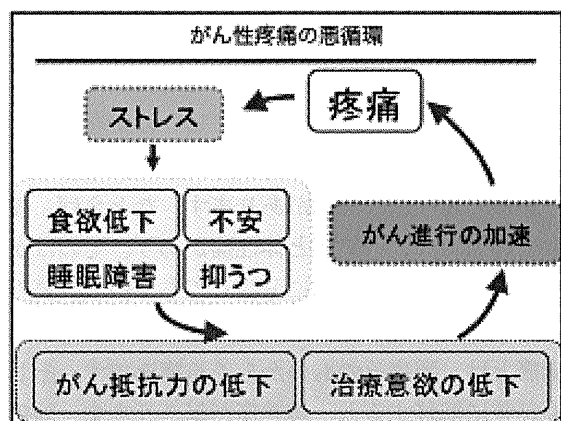
1. がんに伴う痛みについて

疑問1：どうしてがんの痛みと闘うのか？

がん性疼痛マネジメントの話をする前に、がんに伴う痛みについて話を進めてみたいと思います。まず、どうして私たちはがんの痛みと闘っているのか、また患者さんはがんの痛みと闘わなければならないのかについて考えてみます。

1999年に、がんと診断されたことのある生存者人口は約300万人でしたが、2015年になると500万人、約二倍に増えるといわれています。500万人にということは、日本の総人口が1億2千万にですから、20人に1人ががんの告知を受けていることになります。この会場に100人いれば、5人はがんと診断されたことがあるということになります。その中にはがんを克服した人もいれば、がんと闘っている人もいます。

では、どの程度のがん患者さんが痛みを訴えるかというと、進行がん患者の60～70%、末期がん患者の75%が痛みを感じているという統計があります。ほとんどの患者さんが、何らかの時期、何らかの形でがんの痛みを感じているということです。



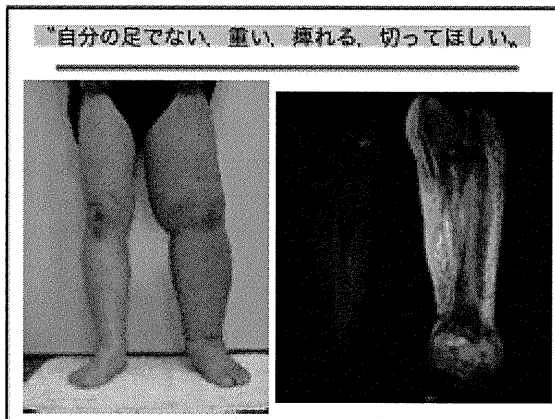
そして、そのがんの痛みが患者の心身にどのような悪影響を及ぼしているか考えてみます。痛みはストレスをもたらし、その痛みやストレスの結果、食欲低下、抑うつ、睡眠障害、そしてがん患者さんの場合では治療意欲の低下、がん抵抗力の低下といったことによって、さらにはがんを進行させることとなります。この悪循環をがん性疼痛の悪循環と私は呼んでいます。ですので、痛みを緩和することでこのような悪循環を早く断ち切ることが重要だと考えます。

最近、少しずつ早期からがんの痛みを和らげることの有効性についてエビデンスでも示されるようになってきています。昨年、有名な雑誌の『ニューイングランドジャーナル』に、非小細胞肺がんの患者さんに早期から緩和ケアを取り入れることで患者さんの予後が若干ですが改善されるという研究結果が出ていました。痛みをとること、緩和ケアを提供することは、非常に重要だということだと思います。がんの痛みと闘うこと意味は、患者の **quality of life** を改善するとともに予後をも改善するということと言えるはずで

このようなこともあり、日本では平成19年に「がん対策基本法」が制定されました。その法律の中で「がん患者の状況に応じて、疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から行われるようにすること」そして、「がん患者の療養生活の維持・向上のために、必要な施策を講ずる」ということが明記されています。がんの痛みと闘うということは、法律上の義務であり、私たちはがんの痛みと闘い続けなければならないということになります。

つまり、最初の質問である「どうしてがんの痛みと闘うのか」ということですが、がんの痛みを放置することは私たちにとっては法律違反となります。

疑問2：がんの痛みはどれくらい痛いのか？





「どれくらいがんの痛みは痛いのか」ということをよく聞かれます。この写真は、私にとって非常に思い出深い患者さんの写真です。「自分の脚ではない、重い、しびれる、切ってほしい」と、患者さんは訴えていました。これががんの患者さんの本当の痛みの訴えだとだということですね。

実際、その痛みの強さはどの程度かという、教科書的には「がん患者における痛みの強さは、50%の患者の痛みは中等度～高度、30%の患者の痛みは高度から耐えがたい痛みである」と言われており、かなり強い痛みであることがわかります。

最近、慶応大学のグループが集めたデータでは、完全に痛みが取れたのは1割ということが示されています。医療者が一生懸命努力しているにもかかわらず、患者さんはまだ痛いと訴えています。これが事実だと思います。

また、がんの痛みの強さについて話す際に、「骨折や手術、虫歯の痛みと、がんの痛みとを比べると、どちらが痛いか？」と、学生によく訪ねてみています。骨折・手術・虫歯の痛みは、皆さんも感じたことがあると思います。これらは、アセトアミノフェンやNSAIDsといった薬で解決できていると思いますが、がんの痛みではオピオイドが必要になることが多く、この点を考えるとやはりがんの痛みのほうが強いということになります。想像を絶するほどの痛みだということだと思います。そして、私たちが頑張って治療していても、患者さんは一生の間で最も強い痛みを感じているのかもしれない。

疑問3：なぜ、がんの痛みはそんなに痛いのか？

がんの痛みの種類は...			
侵害受容性疼痛	内臓痛 癌腫腫瘍の痛みなど 局在が多い、深い、鈍い痛み、ズーンと重く、持続 Point: 手の平全体で示す痛み	体性痛 骨転移など局在がはっきりした明確な痛み。 スネックとする Point: 指一本で示すことのできる痛み	
	神経障害性疼痛 神経浸潤、脊髄浸潤など、びりびり電気が走るようなしびれる、じんじんとする痛み Point: 修飾語がある痛み	オピオイドが効きやすい レスキュー(オピオイド)の使用が必要になる 不眠症が必要になることが多い	

* 筋筋膜性疼痛: 寝疲れ、肩こり、腰痛など

では、なぜがんの痛みはそんなに痛いのかを考えてみたいと思います。皆さんご存じのように、病態によって、がんの痛みにも種類があります。たとえば、侵害受容性疼痛では、内臓痛と体性痛があり、そのほかに神経障害性疼痛と、簡単に分類しても3種類の痛みが複雑に絡みあっています。

内臓痛とは、腫瘍そのものからくる痛みです。そして腫瘍が骨に転移すると、体性痛が起こります。腫瘍が神経を圧迫したり浸潤し始めたりすると、神経障害性疼痛ということになります。内臓痛の場合はオピオイドが効きやすい痛みですが、骨転移では突出痛と呼ばれる速放性のオピオイド「レスキュー薬」を上手に使わなければならない痛みで、神経障害性疼痛ではオピオイドが効きにくいあるいは高用量のオピオイドが必要なる痛みです。ですので、がん性疼痛治療では痛みの病態を的確に把握する必要があります。

私の経験から得た簡単な診断法を紹介します。内臓痛の場合、患者さんはだいたい手のひらで「このあたりが痛い」と訴えます。すい臓がんの痛みを想像していただくと、手のひらで「背中の中のあたりが痛い」といいますが、これが内臓痛です。体性痛の場合は、転移した骨のところが痛いわけですから、鎖骨が痛いとか、

背骨のこの辺が痛いなどと、ほとんどが指一本で示すことができます。そして、神経障害性疼痛の場合は、「じんじん痛い」、「しびれるように痛い」、「焼けつくように」などと、電気や火をイメージするような何らかの修飾語を伴います。このように痛みを診断というのはさほど難しくありませんから、今日は皆さんこれを覚えていっていただければと思います。

そのほかにかんの療養中の患者さんは、筋筋膜性疼痛という、いわゆる寝疲れのような痛みを訴えることがあります。筋筋膜性疼痛ではオピオイドより非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）が奏功します。このように、がん疼痛は、いくつかの病態が複雑に絡んでいることもあり、ますので治療開始にあつては痛みを診断が非常に重要となります。

神経障害性疼痛は、がん患者さんの 30~40%に出現し、侵害受容性の痛みと混在することが多いと言われます。神経障害性疼痛は、オピオイドが効きにくい痛みです。そして、侵害受容性疼痛の中でも体性痛には、突出痛と呼ばれる突然一過性に増加する痛みがあり、これらが患者さんに相当な恐怖を植えつけます。

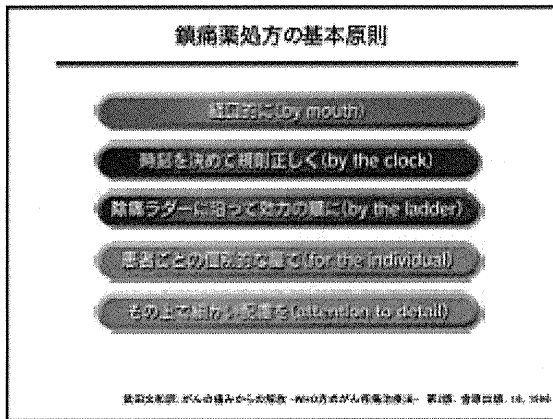
つまり、がんの痛みがなぜそんなに強いのかということですが、痛みの原因が非常に複雑であり、オピオイドが効きにくい痛みが混在することが多く、そして突然に痛みの強さが極度に達することがあるため、がん疼痛は耐え難いと患者さんは訴えるわけです。

2. がん性疼痛の治療について

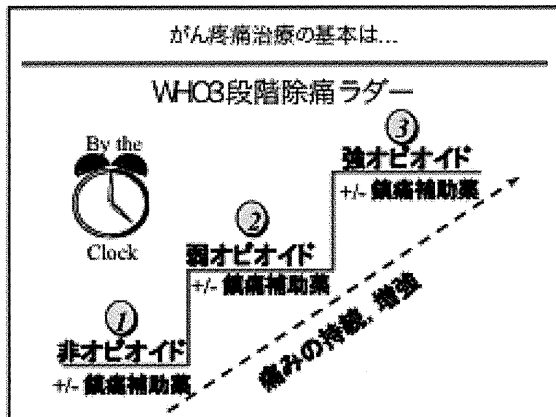
疑問 4：最新のがんの痛みの治療とは？

がん性疼痛をどのように治療するのが今日のテーマとなりますが、今も昔も四半世紀前に提唱された世界保健機構（WHO）の「がん疼痛治療法」が原則だと思います。今後 20 年間も、そのことは不変であるはずで

す。ご存知だと思いますが、鎮痛薬処方、①経口的に、②時刻を決めて規則正しく、③除痛ラダーに沿って効力の順に、④患者ごとの個別の量で、そして⑤副作用等に細かく配慮する、という 5 原則が基本です。



その中でも柱になるのが、WHO 方式 3 段階除痛ラダーです。最近、第一段階は NSAIDs と書かれなくなってきています。NSAIDs とアセトアミノフェンの作用機序が異なり、副作用も違うといったことが判ってきたため、「非オピオイド」と書かれるようになってきました。そして、第二段階が「弱オピオイド」、第三段階が「強オピオイド」です。最近のはやりは、第四の鎮痛薬として「鎮痛補助薬」です。これらの薬を適切に選択し、併用していくことが重要だということです。



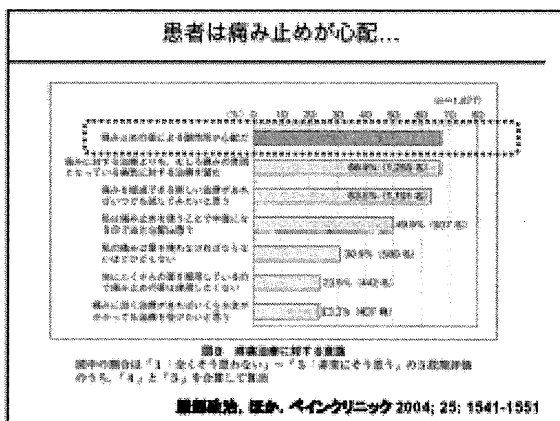
もうひとつ大事なことは、鎮痛薬の副作用への対応です。オピオイドでは鎮痛効果を発する前に必ず便秘や嘔気が出てきます。眠気は、オピオイドの過量投与により出現します。オピオイドの副作用は、患者の QOL を悪化させ、「こんなことになるならもうオピオイドを飲みたくない」という訴えにつながりますので、緩下剤や制吐剤の投与、用量調節を適切に行うなどの対策が必要になります。オピオイドの副作用の詳細やその対応については、教科書を読んでいただければと思います。

つまり、がん性疼痛治療の基本は、今も昔も WHO

方式であることにはかわらず、これが最新であり続けると私は思います。少しずつ微調整はされつつありますが、軸はぶれていません。

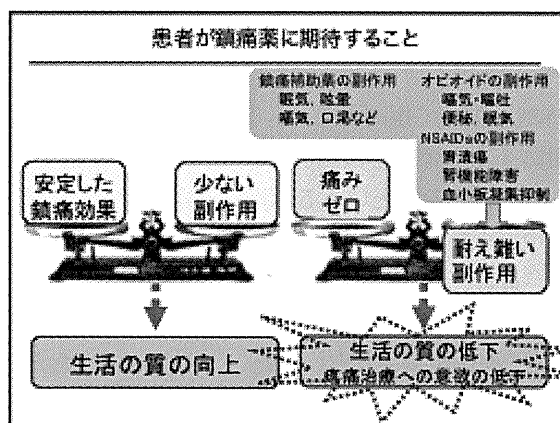
疑問5：患者が鎮痛薬に望んでいることは？

WHO方式がん疼痛治療が基本ということは、鎮痛薬をいかに上手に選択し、処方するかにかかってきます。しかし、皆さんもそうだと思いますが、患者さんもできるだけ薬を飲みたくないという気持ちがあると思います。それでは、患者さんが鎮痛薬に望んでいることは何かということ、少し考えてみたいと思います。



鎮痛薬に対する患者さんのイメージに関する興味深い調査があります。多くの患者さんが「痛み止めを飲みたがらない理由は副作用が心配だから」と答えています。

患者が鎮痛薬に期待することは、安定した鎮痛効果、少ない副作用だと思います。これが患者の QOL を改善し、抗がん治療への意欲をも増します。そして、予後も変えてくるのかもしれませんが、それは甚だ難しいことだと思います。痛みの完全消失を目指す、耐え難い副作用につながることもあります。患者さんが自立した生活や質の高い生活ができる程度の痛みをめざすことが重要です。



各鎮痛薬とも独特の副作用があります。オピオイドであれば、吐き気、眠気、便秘、NSAIDs であれば、胃潰瘍、腎機能障害、血小板凝集抑制、そして鎮痛補助薬の多くに、めまい、ふらつき、眠気などがあります。これらの副作用が顕著に出てくると、生活の質や疼痛治療意欲が低下し、抗がん治療への意欲も低下してしまう可能性があります。鎮痛効果と副作用のバランスをとりながら、薬を選択し、投与量を決定することが重要ではないでしょうか。

もうひとつ、がんの痛みの特徴として、急性痛とは明らかに異なるということがあります。急性痛は、傷害が起きた当日が最も痛く、時間経過とともに痛みは軽減していきます。それに対して、がんの痛みはがんの発生から抗がん治療が効かなくなってくるころから痛みが強くなってきます。そして一番大切な時間である終末期に痛みのピークを迎えます。最近の抗がん治療はよくなっており、がん療養期間の延長とともにがんの痛みが続く期間も非常に長くなっています。昔であれば数週間から数ヶ月だったのが、数年間にわたって鎮痛薬を使用することも珍しくなくなっています。

このようなことを考えますと、患者が鎮痛薬に望むこととして、まずよく効く薬であるということ、そして副作用が軽微であるということ、そしてもうひとつ大事なことは、安心して飲み続けることができる薬であることを考えて鎮痛薬を選択する必要があると思います。

3. 非オピオイド鎮痛薬について

疑問6：NSAIDsは安全な薬か？

ひとつひとつ薬を考えていきましょう。まず、第一段階で重要な薬は NSAIDs だと思います。ここで、NSAIDs はほんとうに安全な薬かどうか、ちょっと皆さんで考えてみたいと思います。

思います。高齢者でなくても身体の状態が決して良好でない患者さんには、同じようなことが言えます。NSAIDs は、長期的に飲む薬ではないと私は思います。

ここで、少し症例を紹介したいと思います。

<症例1：NSAIDs 潰瘍>

S 状結腸がんの 78 歳の女性です。在宅療養中でしたが、背部痛が出現し、CT 検査で椎体への骨転移と診断され、長期間にわたってロキソプロフェンが処方されていました。しかし、年末に NSAIDs 潰瘍による下血が出現、過度の貧血のため私たちの病院に年末に緊急入院となってしまいました。入院時のヘモグロビンは 6.0g/dL まで低下し、患者さんはちょっとした態度に伴う息切れを自覚していました。入院後は輸血および NSAIDs の中止、オピオイドの投与開始したところ、痛みは緩和され、全身状態は改善し、2 週間程度で退院となりました。

この患者さんは翌年夏に亡くなりましたので、もしもっと早くオピオイドを投与していたら、最後のお正月をご自宅で過ごすことができたのではないかと思います。

<症例2：腎機能障害>

50 歳の女性で子宮体がんの方です。腰・下肢痛が出現し、椎体が破壊される骨転移を認めました。モルヒネという言葉に嫌悪感を示していたため、オピオイドの内服を拒み続け、ジクロフェナク坐薬を頻回に使用し続けた結果、BUN39 mg/dl、Cre3.0 mg/dl と腎機能障害が出現してしまいました。当然、化学療法は中断となってしまい、私に相談がありました。時間をかけてオピオイドの重要性和安全を説明して、NSAIDs を中止し、オキシコンチンを投与開始したところ、痛みは軽減し、腎機能も自然回復するに至りました。この患者さんは、オピオイドによって痛みを緩和しながらここから 3 年ほど化学療法を続けることができました。

この 2 つの症例を通してお分かりになるとと思いますが、がん患者さんにおける NSAIDs の危険性を私たちは常に肝に銘じる必要があります。

皆さんはもうご存じでしょうが、NSAIDs の弊害を克服するために COX-2 選択的阻害薬というある意味で夢の NSAIDs が開発されました。胃潰瘍や腎機能障害を極端に減らした薬ということで注目を浴びましたが、その薬理活性、薬理作用から、心血管系のリスクを増加させるということが後に問題視されるようになってしまいました。本邦でも採用されているセレコックスにも、用量依存性に心血管系の合併症による死亡率や問題を増加させると言われています。ですから、COX-2 選択薬の使用もがん患者さんでも注意が必要と思われる。

疑問7：アセトアミノフェンは有効な薬か？

もうひとつの非オピオイド鎮痛薬であるアセトアミノフェンについてです。

たぶん皆さんは、アセトアミノフェンは解熱剤程度としか思っていないでしょう。しかし、適切な量を投与すれば、有効な鎮痛薬となりえます。ただ、日本においてはその鎮痛効果の実感をなかなか得ることができず、忘れられていました。というのも、用量設定に問題があったためです。

アセトアミノフェンをもっと使おう...		
効かない薬というイメージを定着させ 忘れられてしまうことになってしまった...		
	一回の最大投与量	一日の最大投与量
日本	500mg	1500mg
大韓民国	1000mg	4000mg
米国	975mg	3950mg
英国	1000mg	4000~6000mg

日本、韓国、米国、英国における添付文書上の 1 日最大投与量と 1 回の最大投与量を示しました。日本はつい最近までのデータを示しています。米国と英国だけを見ますと「これは白人の量だ」ということになってしまいますので、韓国も示しましたが、米国と韓国はほとんど同じです。なぜか日本だけが、違った用量設定になってしまっています。たぶんこれが、効かないという薬のイメージを浸透し、鎮痛薬としてのアセトアミノフェンの存在を忘れてしまってきた原因かと思えます。