

垣添 忠生
門田 守人
江口 研二
田村 和夫
山田 章吾

桑野 博行
石岡千加史

平岡 真寛
向山 雄人
加藤 雅志
井上 忠夫
佐藤 禮子

■次号予告(vol 2 no 3 2011年10月中旬発行予定)

『最新緩和医療Q&A』(仮)

(編集：桑野博行 群馬大学大学院医学研究科病態総合外科学教授)

【鏡視下手術】

- Q 1. 総論
- Q 2. 単孔式腹腔鏡手術
- Q 3. ロボット手術

【ナビゲーション手術】

- Q 4. MRI ガイドナビゲーション手術 (脳)
- Q 5. CT ガイドナビゲーション手術 (呼吸器)
- Q 6. RI を用いたナビゲーション手術 (甲状腺)

【センチネルリンパ節ナビゲーション手術】

- Q 7. 乳がん
- Q 8. 食道がん
- Q 9. 胃がん
- Q 10. 皮膚がん
- Q 11. 肺がん

【内視鏡治療】

- Q 12. ESD, EMR
- Q 13. NOTES

Q 14. 脳腫瘍

- Q 15. 頭頸部がん
- Q 16. 乳がん
- Q 17. 肺がん
- Q 18. 食道がん
- Q 19. 胃がん
- Q 20. 結腸がん
- Q 21. 直腸がん・肛門がん
- Q 22. 肝がん (肝移植も含む)
- Q 23. 膵がん
- Q 24. 胆道がん
- Q 25. GIST
- Q 26. 子宮がん
- Q 27. 卵巣がん
- Q 28. 前立腺がん
- Q 29. 腎がん
- Q 30. 膀胱がん
- Q 31. 骨・軟部腫瘍
- Q 32. 皮膚がん
- Q 33. 小児腫瘍

vol 2 no 3

2011年7月24日発行◎



やさしく学べる

最新緩和医療Q&A

編集：江口研二，余宮きのみ

発行者 渡辺 嘉之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4

TEL 03-3219-2920

FAX 03-3219-0410

E-mail : sogo@sogo-igaku.co.jp

URL : <http://www.sogo-igaku.co.jp/>

振替 00130-0-409319

1部定価 (本体 3,800 円+税)

印刷所 三報社印刷株式会社

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本誌を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。複写される場合は、そのつど事前に、**JCOPY** (社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

がん疼痛ガイドラインを現場では こう実践しています

〔発言順，2011年4月9日収録〕

ガイドラインの表現についての
解釈，評価，それをふまえた自分の
使い方など，ガイドラインに沿ったうえでの
実践と，現場で大切にしていることを
お話しいただいた。ガイドラインと
実践の架け橋が示される。

森田達也（聖隷三方原病院 緩和支援治療科）

関根龍一（亀田総合病院 疼痛・緩和ケア科）

有賀悦子（帝京大学医学部内科学講座 緩和
医療科）

〈本文中，イタリック体は商品名〉

オピオイドを始める時に，制吐剤の 定期投与はすべきか

1. ガイドライン推奨文の評価

森田 最初は，推奨のオピオイドを始める時に，
吐き気止めを一緒に使うか，です。ガイドライン
のp.122を参照すると，「オピオイドを開始する時
に制吐剤を投与することは，投与しないことに比
較して嘔気・嘔吐を減少させるか？」に対して，
「制吐剤を投与することにより吐き気が減るとい
う根拠はない」と書いてあります。

これは，ネガティブな結果もポジティブな結果
も，研究そのものがないということをふまえて，
「根拠がない」という表現になりました。それに対
して，根拠がないからといって，勧めないという
立場がとれないことが，緩和医療の現場には多い
と思います。ですから，「少なくとも嘔気・嘔吐の
十分な観察を行って，吐き気のある時に制吐剤を
使えるようにしておいたほうがよいだろう。もし，
嘔気・嘔吐が続く場合には数日間，定期的に投与

をする。そのうえで，患者の状態によっては開始
と同時に制吐剤を定期的に投与してもよい」とい
う，まわりくどい推奨文になりました。

関根 エビデンスに沿った評価としては，妥当
な推奨文ではないかと思います。オピオイド開始
時の制吐剤定期投与を強く推奨するに足るエビデ
ンスは今のところありません。ただ，現実的には，
一定数の患者さんに吐き気はみられますし，どれ
くらいの割合に現れるのかの研究は行われている
と思います。リスクの高い方には使えるように準
備しておく，処方しておくことはよいのではない
でしょうか。これくらいのレベルの書き方で妥当
だと思います。

有賀 賛成です。今までは，導入時の吐き気で
投与困難とならないよう，制吐剤を推奨する方向
で啓蒙されてきました。一方，副作用の注意喚起
は十分ではありませんでした。投与方法によっ
ては，リスクがベネフィットを上回る可能性もあ
ります。この「1C（強い推奨，とても低いエビデ
ンスレベル）」は妥当なラインだと思います。

森田 日本語の教科書には、ある程度あいまいさがあります。たとえば英語圏では、「予防的に対応する」と、「定期的に制吐剤を予防投与する」という言い方は、区別されていると思います。

「予防的な対策 (preventive measure)」といった場合、日本語でのイメージは、「ノバミン (プロクロルペラジン) を定期的に朝昼晩で出さない」というものでした。けれど、英文で読んでみると、たとえばこの NCCN (米国 National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインでは、「必要な時に利用できるようにする」というニュアンスで書いてあります。つまり、「定期的に制吐剤を全員に投与せよ」と書かれているものはないということです。

有賀 私は定期的な処方を行わないことが多いです。

2. プラクティス

森田 どういう人には定期的に、どういう人には定期的ではなく、という区別はありますか。

有賀 定期的に投与するのは、過去のオピオイド投与時に嘔吐したことがある患者さん、化学療法や放射線治療で嘔吐の副作用が出現している患者さん、認知症などで頓用の判断ができないような患者さんなどです。そうでなければ、オピオイド開始時またはその前に1回量投与し、その後は嘔気時頓用としています。

関根 吐き気の出現は、オピオイド開始時に徐放剤を定期処方する場合に、頻度が高いと考えています。

内服の場合には、速放剤のみの処方から始めることがむしろ多いです。たとえば、「オキノーム (オキシコドン) を飲む時に一緒に」という感じです。その際は、痛みの出方に合わせて速放剤のみを処方します。最小限のオピオイドに留めると、制吐剤の必要量も少し減ります。

有賀 オピオイドの始め方が、速放剤を疼痛時

のみ服用する方法なのですね。

関根 そうですね。痛くない時間帯には、無理やりオピオイドをカバーする必要はないというスタンスです。制吐剤も、オピオイドの血中濃度が高くなる時間帯には必要なくなります。ただ、コンプライアンスが難しい方の場合、たとえばご高齢で、1日2回などと決めてしまうのがよい場合には、そのように対応します。

中には、自分で考えて薬を飲みたいという方もいらっしゃると思います。説明すれば患者さんは分かってくさるので、そういう場合は、機械的にではなく、その方に合わせて処方を考えるのがよいのだらうと思います。

森田 薬の好き嫌いや飲み方は、人によりますよね。「痛め止めが出ますよ、吐き気止めも出ますよ」と錠数が多くなり、「便秘になるかもしれせんから便秘薬も出ますよ」となると、合計10錠になることもあります。10錠になっただけで、すべての服薬を止めてしまう患者さんもいます。

そういう方は、たいてい「吐き気止めは自分には要らないな」と感じる人が多いのではないのでしょうか。出たら飲むかもしれないけれど、今は要らないという方もいます。このような調整を個別にしているということなのだと思います。

わたしのいい方①

【オピオイド開始時の制吐剤の投与】

森田 患者さんの価値観と、医学的なリスク・ベネフィットを個別に考えます。「原則として使用するが、絶対に使わないといけないということではない」と考えています。

関根 持続痛でなく、オピオイドの徐放剤で開始しない場合は、制吐剤は定期投与しないことが多いです。

有賀 吐き気が出る可能性が高い方には定期的に出します。多くは、オピオイドの開始時またはそ

関根
龍一
氏



の直前に1回分処方し、あとは頓用です。

3. ガイドラインには書けない個別性

森田 そうなると、ガイドライン作成時には、「定期的に」「全員に」と書かなくてよかったということになるのでしょうか。議論になった部分です。

有賀 そう感じています。「1日3回、2週間処方する」と今までは聞いてきたが、ガイドラインにはそう書かれていない。

それはどうしてなのでしょうかと質問を受けることがあります。「必ず2週間の処方を必要とするということではなく、その患者さんの個別性をきちんと評価したうえでどのように投与するのがよいか考えることが大切です」と答えています。ガイドラインの表現はそういう意図だと理解しています。

森田 確かに、「定期的に」「全員に」一律になると、それはそれで害があるのかもしれませんが。私は今、米国から来た先生と一緒に仕事をしています。彼女は、「オピオイドと制吐剤を一緒に使うことは、ほとんどなかった」と言っていました。

関根 米国で緩和医療教育を受けて帰国した私も、制吐剤の定期投与という方法は、逆に新鮮で

森田
達也
氏



した。日本ではプラクティスとして徐放剤から開始するためだと思っています。

この方法では、痛みがない時にオピオイドが入る時間帯がありますので、制吐剤も定期で入れないと、吐き気が出やすいと思います。痛い時だけ頓用やレスキューを処方していくと、過剰な量は入らないので、制吐剤もあまり要らなくなると思います。

4. 制吐剤をどう選択するか

森田 制吐剤の選択はどうか。何をを使うかという話で挙がる薬剤はノバミンですよね。国内だと、「まずドーパミンをブロックするべきだ、そのためにノバミンを使うように」というのが標準的になっています。この部分を整理して、制吐剤に優劣をつけてあるようなガイドラインや臨床研究は今までありませんでした。

国内では、これまで経験的に「ナウゼリン（ドンペリドン）、プリンペラン（メトクロプラミド）は駄目だ」という言い方をしてきたと思います。それぞれの評価やプラクティスについては、いかがですか。

有賀 やはりノバミンを使うことが多いです。オピオイドのドーパミン D₂ 受容体刺激により嘔吐に投与されるのは、D₂ 受容体ブロッカーですが、嘔吐症に対する保険適用がありません。唯一、「術

有賀悦子氏



前・術後等の悪心・嘔吐」という消化器症状に関連した適用があり、1錠9.7円であることが、選択しやすくしています。

ただ、前庭刺激によるフワフワ浮くような感じの吐き気は抑えてくれません。そうした吐き気が加わると、トラベルミン（ジフェンヒドラミン）を使用します。それでとれなければ、D₂受容体とH₁受容体両者の遮断効果を狙って、ジプレキサ（オランザピン）など、非定型抗精神病薬まで検討します。

関根 日本に戻って4年経つのですが、1年経った頃、日本の緩和医療者の方は、ノバミンなんだということが分かりました。ですが、私としては、プリンペランもノバミンも同列の感覚です。ノバミンのほうが少し効き目が良い、しっかり効く感じもあります。一方、プリンペランの場合は、腸管の蠕動の改善効果もありますので、どちらを多く処方しているかといったら、あまり変わらないくらいかもしれませんが。

最近、非定型のメジャートランクライザー（抗精神病薬）ができていますので、ジプレキサも使います。内服に関しては、経験的に日本の先生方になってノバミンを出しています。エビデンスがないので、優劣は研究をみてみないと分からないと思っています。ですが、オピオイド開始後に便秘が強く出やすいサブグループには、プリンペラ

ンのほうが良いのかなと思っています。まだ自分の中では、はっきりしていない部分です。

森田 私は、ノバミンをベースで使っています。高齢のためノバミンを出したくない方、錐体外路症状が出そうな方、眠気が強く出てしまう方にはナウゼリン（ドンペリドン）を使っています。車酔いしやすいとおっしゃる方にはトラベルミンを使ったり、化学療法中の人にはジプレキサという使い方をします。「ナウゼリンを出すのがダメ」のような雰囲気はありませんか。

有賀 そうですね。

森田 ナウゼリンとプリンペランは、オピオイド開始時の制吐剤として出すのはどうか、という議論がありました。けれど、今回のガイドラインでは並列に置かれています。たとえば、ご高齢で、「ノバミンを出すのは怖い」と感じる場合にはよいのではないのでしょうか。今までは、ナウゼリンが出ていると、「ノバミンに替えてください」と薬剤師さんから電話がかかってきましたが…。

オキシコンチン（オキシコドン）と一緒に制吐剤が何も出ていないと、「ノバミンを出してください」と薬剤師さんが電話することがあります。実際には、それでも嘔吐のない人もいるし、処方しても薬が嫌で制吐剤を飲まない人もいます。

医師の考えで出していなかった場合もあるので、薬剤師さんがルーチンではなく、患者さんに合わせて考えないといけなくなった分、少し大変なのかなとも思います。

有賀 考えて処方するのは大切なことです。私はオピオイド投与開始時の吐き気で、便秘がない患者さんにはナウゼリンを使いません。ただし、便秘があり、オピオイドの抗コリン作用によって胃の蠕動運動が低下して嘔吐しているような病態には、投与を考えます。作用機序と病態から判断します。

15年ほど前、緩和ケアのコンサルテーションを始めた頃、「主治医がナウゼリンを使っているの

に吐いてしまう」というコンサルテーションが続いたことがあります。おそらく便秘のコントロールはされていて、投与初期の D₂ 刺激が主体の嘔吐だったのでしょう。D₂ が抑えきれないと、こんなに吐くのだと、痛い思いをしました。

5. 制吐剤選択の割り切れない部分

森田 ここまでの3人の話でも、制吐剤の選択はそれぞれに違うし混沌としているから、しっかりした臨床研究を基に何か決まるとよいですね。

有賀 オピオイドの嘔吐で、D₂ や前庭刺激、便秘による迷走神経刺激のどこをブロックする薬剤を選ぶかということですね。

森田 そうですね。それらを念頭においているので、ルーチンで処方しているわけではありません。「制吐はもちろんしたい」という意図をもって、薬を入れるか入れないか、個別に査定するプラクティスをしているということですよ。

一般医の先生方への講習では、おそらく PEACE プロジェクトでも、制吐剤はルーチンで投与するように指導していると思います。「普及」を考えると、今議論しているようなあいまいな内容だと難しいと思います。

では、どちらの利益が高いのでしょうか。ルーチンで出したほうが、患者さんの利益は高くなるのか。1人ひとり相談してもらったほうがよいのか。

有賀 コンサルテーションの立場では、主治医に制吐剤を入れるべきと覚えてもらったうえで、「この患者さんには必要ないかもしれない」と考えた際には投与しないと覚えてもらうほうが患者さんのクオリティー維持に貢献できるような印象をもちます。

森田 「原則としては使用はするのだけれども、絶対に使わないといけない併用薬ではない」という位置づけがよいのではないかと、ということですね。

関根 エビデンスはなくても、理由があるから、日本ではそのようにプラクティスされてきたのだと思います。大枠としては、処方を定期的にしたほうが望ましいということなのでしょう。個別対応としては、「錠剤の数があまりに多くて嫌だ」など、「かえって服薬コンプライアンスがつかない方には処方しないこともある」という感じかと思えます。「原則的には今までやってきた方法に沿うが、処方しない方もいる」ということでよいのではないのでしょうか。

実際に、処方されなかったために吐き気で困る方は一定数いらっしゃる。「定期的に」という今の流れは、残されたほうがよいのではないかなという気はします。

森田 同じオピオイドでも、腹部腫瘍の痛みからオキシドンを飲み始める方もいらっしゃいます。あるいは80歳以上の方で肺がんでコデイン（リン酸コデイン）を飲み始める場合もあります。制吐剤で患者さんごとにどれくらいの吐き気が出て、実際にどれくらい抑えられるのか、コホート研究で嘔気・嘔吐の頻度だけでも分かれば、もう少し個別対応がしやすいデータになるのかなと思います。

有賀 そうですね。投与を要する患者さんや薬剤の種類などの、絞り込みができるとうよいですね。今は誰でもどこでもノバミンになってしまっているように思います。

6. そのほか、選択の際に気をつけていること

森田 ノバミンは薬局処方箋だと「安定剤」として出ることがあるのだと、薬局の薬剤師さんに教えてもらいました。ノバミンは抗精神病薬ですよ。「制吐剤」と説明を書き替えてくれるところもあるのですが、保険薬局によっては、説明文書に「安定剤」との記載が最初に出てきてしまいます。「安定剤」と書いてありました。私は気持ちは安

定しているので飲みませんでした」という患者さんが何人かいました。「そこまで考えなければいけないのか」と思いました。

それ以来、トラベルミンの頻度が上がりました。「トラベルミンは車酔い」と誰しも思っています。「酔い止め、吐き気止め」と思っているの、間違えることがないのです。

関根 セロトニン拮抗薬の使用は、現在は、厳密に抗がん剤使用時限定となっています。でも実際には、難治性の吐き気の場合、化学療法の時期からまったく外れている方にも使ったりする。もちろんステロイドを使っても効かない場合です。この保険適用の縛り（抗がん剤使用限定）がなくなるとありがたいと思っています。

なにせ薬価も高いので、お薬もやみくもには使えないという状況があります。オピオイドを増量した時に化学療法も始めていて、どれによる吐き気か分からないこともありますね。そういう場合、とにかく吐き気が止まらない方もいます。毎日、吐き気で悩まされている場合は、オプションが多いほうがよいと思います。2剤3剤4剤と、加えていくこともあります。

森田 欧米の外來だとセロトニン拮抗薬が、オピオイドの吐き気にも使われるようです。日本の緩和治療医は、あまり使わないですよ。保険の適用が念頭にあるからだと思えますが。

有賀 たしかに、ほとんどみないです。

森田 オピオイドの吐き気があるためにセロトニン拮抗薬を処方する方法は、欧米の教科書では、選択肢の中で上のほうに位置づけられていることもあります。そのあたりは、どの薬がどういう順番に良いか、整理されていけばいいな、と思います。

関根 私も、保険上の問題がありますから、オピオイドが主たる原因の吐き気止めとしては使いません。

わたしの使い方②

【制吐剤の選択】

森田 ノバミンをベースで使っています。高齢のためノバミンを出したくない方、錐体外路症状が出そうな方、眠気が強く出てしまう方にはナウゼリンを使っています。車酔いしやすいとおっしゃる方にはトラベルミンを使ったり、化学療法中の方や錠数を増やしたくない時にはジブレキサを処方します。

関根 プリンペランもノバミンも同列の感覚です。最近はジブレキサも使います。内服に関しては、ノバミンをおもに出しています。

有賀 オピオイド投与初期の吐き気には D_2 受容体ブロッカーとしてノバミンを、前庭刺激を伴う時は H_1 受容体ブロッカーとしてトラベルミンを投与します。初期にかぎらず、便秘など、末梢性迷走神経刺激による吐き気にはナウゼリンを使うこともあります。病態に合わせて薬理作用から選択することが重要です。

7. 制吐剤を“やめる”タイミング

有賀 副作用がおさまったら「やめる」ことを意識してもらう必要もあると思います。定期処方に入り続けていると、中止するのを忘れてしまいます。

森田 大事ですよ。

有賀 それから、アカシジアなど、制吐剤の副作用について伝えていくことも大切です。こんなこともありました。患者さん自身が「自分はおかしくなってしまった」と感じて自主退院し、ご自身でいろいろ調べてみたら、おかしくなったと感じたのは、制吐剤の副作用だったと気がついたそうなんです。

他院の方でしたが、自分で調べたことが正しかったのかと外來にいらっしゃいました。抗精神病薬を制吐剤として月単位で内服されていて、情報提供書を読むと、医師はせん妄が悪化したと思ったようでした。それでさらに薬を増やしたが、

症状は改善せず、退院となっています。精神科医がいない病院でした。患者さんがご自身で判断して薬をやめたところ、症状は消失していきました。私の外来にいらっしゃった時は、それから2週間後のことでしたが、症状は何も認めませんでした。

こういうケースが繰り返されないために、アカシジアがせん妄に似た症状であることを伝えていく必要があると思います。

森田 アカシジアとみる頻度は増えていると思います。10年前には、ノバミンが原因のアカシジアの患者さんは、2年で1人みるかどうかの頻度でしたが、最近では年間で数件ずつみるようになっていきます。ノバミンを長期間服用している方の総数が増えているのでしょう。

8. 新しい制吐剤をどう使うか

森田 難治性の吐き気について、最近の薬の選択肢はどうでしょう。ジプレキサなどもありますね。

有賀 最近の症例ですが、頸椎の2番目に放射線照射をして、化学療法を行っており、オピオイド導入時から難治性の嘔吐に悩まされている方でした。オランザピンの効果が十分ではなかったのですが、セロクエル（クエチアピン）が著効しました。薬の特性によって、同じ非定型抗精神病薬として同じグループですが、効果が異なる事を実感しました。H₁受容体に対する作用の差なのかもしれません。ただ、患者さんにしてみれば薬を次々替えるのは負担感もあると思います。このケースは結局効いたので、安心なさっていましたが。

森田 セロトニン受容体で効いているのではなくて、ヒスタミン受容体に効いているのですか？

有賀 そうなんです。H₁の差だと思いましたが、トラベルミンは効かなかったんです。それがよく分からない。長期投与したくなかったので、化学療法が始まった時点で、今度はレメロンに変更し

て処方しました。レメロンはリフレックスと同じミルタザピンです。これは、H₁だけでなく、5-HT₃受容体にも効きますね。

その後引き続き、吐き気は悪化することなく、安定しています。H₁受容体にも5-HT₃受容体にも効くというレメロン・リフレックスは独特の薬剤ですね。

森田 難治性の方の場合は、最初はジプレキサを試して、駄目な時にはリフレックスに替えます。眠気が出てしまう場合が多いのですよね。

テトラミド（ミアンセリン）と一緒にですね。眠気が強く出るので使いにくいです。薬剤が発売された当時は期待していたのですが、使ってみるとなかなか厳しいという声もあります。

有賀 少量で強い眠気を出した患者さんの相談を海外の医師にしたところ、「むしろ増やしてください」と言われて驚きました。

セロトニンの神経伝達が先に増強し、眠気が出現し、それから遅れてノルアドレナリンの遊離が増大し、活動度が上がると眠気は改善していくのだそうです。少量投与ではこのノルアドレナリン作用が小さく、結果的に眠気が改善しないと考えられています。このバランスは、うつを抱える人と、痛みや吐き気を抱えている人では異なる可能性もあります。眠気に関しては注意深い観察が必要だと思います。

オピオイド初回投与は何をどのような基準で行っているか

1. ガイドライン推奨文の評価

森田 次にオピオイドの初回投与の話をしてしよう。p.116に文章があります。ここでは、非オピオイドで痛みが減らない時に投与するオピオイドの優劣が書いてあります。推奨文には、「エビデンスレベルでは鎮痛について、あるオピオイドがほかのオピオイドと比べて特に優劣があるわけ

ではない」という内容が書いてあります。

副作用に関しては、「オキシコドンとモルヒネがほぼ同等で、フェンタニルは便秘が少ない」と書いてあります。推奨文には、「患者の状態から個々に合わせたオピオイドを選択する」と書いてある。

「個々の状態」とはなんなのでしょう。それが、p.118の「オピオイドの選択にあたって検討する事項」に書いてあります。投与経路と合併症、腎不全があればモルヒネとコデインは避ける。併存症状で腸管蠕動が低下しているならばフェンタニルのほうがよいし、呼吸困難があるならモルヒネを使います。痛みの強さについては、痛みが不安定な時は貼付剤はやめておく。コデインは有効限界があるから、強い痛みは強オピオイドを使ったほうがよい、とされています。これを基準として選ぶということになっています。

フローチャートは p.113 にあります。コデインも並列になっている図は、あまりよくなかった気がします。弱オピオイドですから、中等度の痛み、強い痛み、などと分類をするべきだったかもしれません。

そうすると、トラマール（トラマドール）はどこに入るのだろう、という議論や、オキシコドンの使用量は、今までは2段階目という意見もあり、3段階目にするのか、などの問題があります。

有賀 オピオイドの少量投与など、種類だけではなく、量によっても変わってきますので、横並びでよいと思いました。

森田 細かいことを言い出すときりがない部分はありますね。推奨文や、エビデンスの評価についてもそうです。外国の推奨文のほとんどには、「モルヒネが第1選択」と書いてあります。ただ、「Morphine is the first choice」と書いてあるよりは、「Morphine remains the first choice」と書いてあるところが多いです。使用経験が豊富で、長年にわたる経験があります。そこで第1選択にしている。

おそらく、欧米圏の一番強い理由の1つは、コストの問題もかなりありますよね。日本のように、モルヒネもほかのオピオイドも同じ値段ということは、あまりありません。

有賀 オキシコドン5mgの製剤は、日本にしかありませんよね？

関根 はい。最少の投与量ですね。オキシコドン5mg錠というのは、コデインを除くと最少投与量になります。

有賀 それは欧米とは異なる点ですね。オピオイド投与を開始する時、モルヒネではなく、オキシコドンを選択する傾向にあるのは、日本ならではのだと思います。

森田 投与量の問題ですね。同じ投与量なら副作用は同じかもしれませんが、日本ではオキシコドンでは徐放剤の投与量が最少に設定された特徴があると思います。

関根 どのオピオイドも効果としては横一線ですよと思っています。ただ、どうしても副作用の面で優先順位を変えたり、最少量のオキシコドン（5mg錠）が処方しやすいという現状はあります。

現状では、最初はオキシコドンから始めることが圧倒的に多くなっています。院内でサーベイランスをすると、やはりそういう結果になります。腎機能低下のリスクがある方には、内服だとオキシコドンになります。ただ、コデインはモルヒネのプロドラッグですから、並んでいても間違いではないが、弱オピオイドという点では、横に小さくしてもよいかという気がします。

森田 フローチャートの試案は、複数つくってみました。でも、順番というほどのエビデンスがないし、プラクティスも医師によってバラバラです。ですから、ガイドラインとしての記載はここまでになりました。

オピオイドの選択にあたっては、「個々に判断する」と書きましたが、その判断の仕方が分りにく

い感じになってしまっていて、難しかったですね。

それでも全体的には、ガイドラインの評価については、違和感ないというか、妥当だろうというご意見をいただけてほっとしています。

2. プラクティス

森田 プラクティスはどのようなのでしょうか。先生方はどのような患者さんにどう選んで使っていますか。

有賀 自分自身が患者さんに最初に処方する場合と、コンサルテーションで主治医に処方してもらう場合では、やや異なります。主治医によって経験に差がありますので、それによって推奨する薬剤を決めることもあります。モルヒネ 30 mg 相当以上の強い痛みだと判断した場合は、患者さんに薬剤を説明したうえで、私の責任でフェンタニル貼付剤で開始することもあります。

森田 それは、内服はできる方ですか？ 内服が少し不安定くらいの感じの人ですね。

有賀 内服が困難な方ですね。飲水できても吐く可能性が強かったり、サブイレウスのような腸管液貯留傾向にあり、吸収が不安定な場合も含まれます。持続皮下注の適応があるけれども、病棟や主治医に経験がなかったり、患者さんが24時間針が付くのは嫌だという場合もあります。

レスキューの問題は残っていますが、オピオイドの非経口導入を貼付剤でやりたいと患者さんが希望される場合もあります。

森田 貼り薬とおっしゃる方も多くですね。最近、インターネットなどでよく出ているのでしょうか。

有賀 患者会の情報交換で勉強されることもあるようです。

森田 私は、飲める方には原則、経口のオキシコドンで始めます。ただ、現在イレウスではないのだけれどサブイレウス気味で腸管蠕動を落とさなく、かといって24時間点滴というほどで

はない患者さんには、フェンタニルの貼付剤を処方することも多いです。レスキューは、まだ飲める時期だったら飲んでもらうか、アンペック（モルヒネ）の坐薬を使います。坐薬が好きなのも、日本人の特性ではないかと思います。

有賀 NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛薬）はよいのですが、オピオイドの坐薬は好まない方が多いです。

関根 そうなのですか。米国では、内服しづらい患者さんで在宅療養の方には坐薬をよく使っていました。入院ではたいてい点滴を使っていたね。日本のほうが坐薬好きの方が多い印象があります。

フェンタニル貼付剤に関しては、お2人と同じです。患者さんの特性をみながら使います。腸管からの吸収が不確実な方、あるいは腎機能が非常に悪い方に処方します。また、あるいは開始する時にフェンタニルの貼付剤から始めることもあります。

森田 ガイドラインでの貼付剤の初回投与についての記載は、本当に悩みました。エビデンスのレベルについては、「安全で鎮痛に有効な可能性があることが示唆される」とまでは書いてあります。ですが、本文としては記載していません。プラクティス上は、個々の患者さんを見て、使ったほうがQOLが上がる状況もあるだろうということですね。

3. オピオイドをどう選択するか

森田 オピオイドの選び方について、ほかにはどうでしょうか。「こういう患者さんには、こういうオピオイドを選んでいる」ということはありますか？

有賀 神経障害性疼痛だと、モルヒネよりもオキシコドンを選択している方が多いかもしれません。呼吸困難感が聞もなく出そうな方や、腸管蠕動痛の間欠的なキリキリするような痛みがある場

合は、モルヒネを使うことが多いです。

一方で、「イレウスになるかもしれないから、モルヒネを使いたくない」と言われてディスカッションをし、あえてフェンタニルを選択することもあります。

森田 腸管の蠕動を落とすたくないと思っている場合ですね。

有賀 そうです。むしろステロイドを加えるなど、腸管浮腫をひかせながらイレウスにならないよう対策を行ったり、適切に下剤を併用すればモルヒネでも投与は可能と考えますが。

森田 私は、呼吸困難の患者さんにはコデインの後、モルヒネを処方する場合があります。特に、最近の呼吸器の先生方は良疾患でもモルヒネを使う人が多いのでしょうか。慢性閉塞性肺疾患（COPD）とか間質性合併肺疾患の患者さんにも非常によくモルヒネを出している。

有賀 上手に使われますよね。

森田 ベースはオキシコドンの徐放剤なのですが、頓用がオプソ（塩酸モルヒネ）だったりするのです。肺の患者さんにはコデインで導入してモルヒネに替えていくのが、呼吸器の先生方も慣れているし、私たちもやりやすい部分があります。

関根 鎮痛に対しては、強オピオイドの最小用量が利用できるオキシコドンをまず処方する割合が多いです。特にどのタイプの痛みに、あるオピオイドがほかのオピオイドより有意に効くと考えて処方していません。

モルヒネとオキシコドンでは、モルヒネのほうが呼吸困難に対して若干効き目が良いのかなという印象もあります。けれど、同じオピオイドだし、米国のテキストだと「モルヒネが従来、呼吸困難感に使われていた。ただし、モルヒネがほかのオピオイドよりも呼吸困難感に優れているというエビデンスはない」と書いてあります。

フェンタニルやオキシコドンで呼吸困難に効いていればそのまま継続します。呼吸困難に初めて

オピオイドを処方する場合は、モルヒネを優先して処方します。

森田 この話をまとめると、どのオピオイドも、大きな作用の差はないから、効いているのであればそれを継続するし、効かなければ替えるようにモニタリングしているという感じになると思います。

わたしの使い方③

【オピオイドの選択】

森田 呼吸困難の患者さんにはコデインの後、モルヒネを処方する場合があります。腸管蠕動を落とすたくない時は、フェンタニルを使います。

関根 鎮痛効果の面では、どのオピオイドにも特に優先順位はつけていません。呼吸困難に対しては、ややモルヒネ優先ですが、ほかのオピオイドでも有効ならそのまま使います。

有賀 神経障害性疼痛だったら、オキシコドンから始めます。呼吸困難感が間もなく出そうな方や、腸管蠕動痛には、モルヒネを使うことが多いです。

4. 腎機能障害のある患者さんのオピオイドの使い方

森田 腎機能障害の時の、オピオイドの使い方があれば、いくつかプラクティスを紹介してもらえますか。

有賀 主治医ではなく、コンサルテーションで常時観察下にあるわけではない場合、「血清クレアチニン値が2 mg/dL を超え始めたら黄色信号と思ってください」と各科に伝えることが多いです。ただ、実際には1.5や1.8 mg/dL くらいでも、モルヒネを開始したことによって眠気が増悪したケースを経験しています。ですから、クレアチニン値が上がり始めたら、気をつけて観察を続けなければいけないと思っています。

森田 それは進行性の場合ということですか？

有賀 慢性腎不全も、急性の場合もです。担が

ん患者さんは、体液変化をきたしやすいので、慢性腎障害でも急性増悪することが、少なくありません。予想がつかない場合は、とにかく定期的に採血をカルテで追っています。

加えて、ときどき電話を入れて、「患者さんはどうですか」と情報を集め、リスクを感じる時は、早目にオピオイドローテーションを推奨します。

森田 腎機能障害というと、典型的に、臨床的に3つくらいに分類できると思います。①慢性腎不全で、元気なのだけれどクレアチニン値だけが常に高い場合、②脱水や抗がん剤の影響で、一時的に値が少し上がるが、1週間したら下がる場合、③終末期の方で、採血してもしなくても、たぶん腎不全になっていると思われる場合があります。それぞれ、少しずつ対応が違うような気がします。あまり変わらないでしょうか。

有賀 ①と②でモルヒネの適応を変更することは、意識していません。同じクレアチニン値で、①なら安全で、②なら投与しないという判断はしていません。③の条件は、不可逆的な週単位から日単位でしょうから、むしろローテーションを行って、オピオイドの動態が予想できなくなるリスクの方が高くなります。

関根 ①の場合であれば、血清クレアチニン値だと1.5 mg/dL くらいで判断することが多いです。あるいは年齢で判断します。70歳代後半になると、せん妄のリスクも上がってきます。ですので、オピオイドを始める場合は、オキシコドンを選択しますし、モルヒネが処方されていれば、ローテーションでオキシコドンあるいはフェンタニルにと替えていくことが多いです。

②の場合でも、全身状態が良い場合と悪い場合があります。慎重を期して、クレアチニン値が上昇傾向だったら、モルヒネからオキシコドンやフェンタニルに替えることが多いです。

③の場合には、自然経過として意識レベルが下がり、腎機能をチェックしない場合が多いと思

います。自然の流れであれば、モルヒネからローテーションしないこともあります。けれど、「もう少しクリアでいてほしい」というニーズがあれば、意識状態が改善する可能性を考えて、フェンタニルに変更することもあります。看取り期になってから身の置きどころのなさなどにオピオイドを開始する場合であれば、フェンタニル点滴で、非常に少ない量で開始したりしています。

森田 腎機能障害にも、いくつものパターンがあり、患者さんのニーズもあり、とてもガイドラインで「こうしなさい」と1行では書けない部分だと思います。

最近ときどき思うのは、「腎機能障害の患者さんにモルヒネはダメ」ということがクローズアップされる。すると、死亡直前の患者さんで、モルヒネでよいと思われる場合にも、替えないといけな

いかなのような話も出ます。有賀 「腎機能障害下では、モルヒネは注意を要する」というふるいにかかるとのことですね。次に、個々への適応を検討することが大切だと思います。

関根 患者さんによって最期まで意識を保たれていたい場合と、つらくて眠っていたほうがよいと思う場合とでは、対応が異なります。

わたしの使い方④

【腎機能障害のある患者さんへのオピオイドの処方】

森田 腎機能不全といっても、大きく3つに分類できると思います。ガイドラインにはなかなかまとめられなかった部分です。

関根 血清クレアチニン値1.5 mg/dL以上や、80歳以上の高齢者では、モルヒネは避けます。ただし看取り期は例外で、モルヒネを使うこともあります。

有賀 血清クレアチニン値の上昇には常に気を配っています。フェンタニルや、オキシコドンの選択を推奨することもあります。

5. モルヒネが選ばれる理由

有賀 オピオイドが長期間投与されていて、「オピオイドローテーションしなければ」と思う時は、原則にかえり、モルヒネに戻すとうまくいくケースが多いように思います。フェンタニルによる痛覚過敏や、耐性の形成を疑うケースでも、モルヒネに替えると除痛され、落ち着いていくことを経験しました。

モルヒネとフェンタニルの効き方の差は、自然界にある麻薬と合成麻薬の差によるものなのではないか、と思うことがあります。たとえば適切か分かりませんが、ビタミンC欠乏にレモンを使うのとビタミンC剤を使うことの違いに似ています。必要とするところに合致すれば著効するフェンタニルと、幅広く効いてうまく治まるのがモルヒネといったところでしょうか。長期的にオピオイドを使いながら除痛を図っていく時に、やはりモルヒネは重要だと感じるのです。

森田 「やはりモルヒネだよね」という言葉が何度か聞かれるのは、そういう理由なのでしょうね。若い先生は、むしろオキシコドンのほうが慣れていますが、モルヒネを足すなり、一部置き替るなり、全部切り替えるなりして、治まるのをみると、「あっ、モルヒネって良い薬なのですね」と、おっしゃる方がいます。

ビタミンCの話はおもしろいですね。合成的でない、いろんな作用がケシの実にはある。

有賀 そうですね。ガイドラインから離れて、非科学的な話ですけども。

森田 私の持論に、「昔からある薬は良い薬」というのがあります。NSAIDsでもそう感じることはありませんか。次々と新しく出るのですけれど結局、ボルタレン（ジクロフェナクナトリウム）が残っているのはやはり良い薬だからですよ。切れ味が良いと思います。モルヒネもずっと残っているから、良い薬。そうも思います。

鎮痛補助薬は何をどの順番で使うか

1. ガイドライン推奨文の評価

森田 ガイドラインでは、「鎮痛効果に対してはどの薬剤も同等、どれかが優れているという十分な根拠がない」として、「どの薬を選ぶかは副作用と痛みを生じている病態から選択しましょう」と書いてあります（p.191）。副作用プロフィールでまず選ぶ。

それから、病態についてはステロイドだけが記述されていて、神経圧迫や炎症がある場合にはステロイドを優先して使ったほうがよいと書いてあります。この部分も、フローチャート（p.185）では並列になっていて、できればある程度の順序をつけたかったという意見が多かった部分です。

慢性疼痛のガイドラインでは、もう順序立てられています。たとえば「NMDA拮抗薬はもう少しあとに」など、抗不整脈薬もかなり後に位置づけられていることが多いと思うのです。今回のガイドラインで順番が示されていなかったこと。これに関する評価はいかがでしょうか。

有賀 がん疼痛における神経障害性疼痛としては、十分なエビデンスが得られていませんので、こう書かざるをえなかったと思います。基本的なチャートの役割は果たしていますが、薬剤選択のための情報になるか、というと…。応えきれないように感じます。

森田 もう一步踏み込んであれば、もうちょっとよかった、というところでしょうか。

有賀 エビデンスのことを考えれば、フローチャートも妥当だと思うけれど、現場で使うには情報不足だと思います。ガイドラインの限界かなとは思っています。

森田 外国のガイドラインを見ると抗うつ薬、抗痙攣薬を第1選択としているものが多いと思います。あとは「脊髄圧迫がある時はステロイドを出しましょう」というものも多いでしょう。ケタ

ミンや、日本で頻用されているリドカインは、あまりありません。トワイクロス[®]の鎮痛補助薬ラダールの第1段階はステロイドですよ。

いつでもステロイドというわけではないのだけれど、ステロイドが第1段階になっています。それで抗うつ薬、抗癌薬という順序で、最後にケタミンという記述です。そういう段階までガイドラインに細かく記載したほうがよかったのかどうか、たぶん意見の分かれるところなのだろうと思います。

また、内服できるかどうかによって、利用できる薬剤がぐっと減ってしまう。絞るのだったら内服できるかどうかで、分類しないといけないでしょうか。

2. プラクティス

森田 状態の悪い時と元気な時の神経障害性疼痛では、処方も違ってくると思います。元気そうな、たとえば腕神経叢浸潤で、PS (performance status) が2の方の場合と、内服できない方との先生方のプラクティスはいかがでしょう。

有賀 このガイドラインの時点では、まだプレガバリンが出ておらず、情報が盛り込まれていませんね。PS 2で経口剤を選択できると考えると、まず抗うつ剤と抗癌薬で、患者さんにおけるリスクとベネフィットを検討します。三環系抗うつ薬は副作用が強いので、最近はず使いません。また、SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)などは効果発現までに時間がかかってしまいます。そうすると、抗癌薬の中で何が使いやすいかと考えると、プレガバリンとガバペンチンが挙がってきます。

ガバペンチンは増量しても、血中濃度の上昇はだんだん頭打ちになっていきます。一方、プレガバリンは線形性に上昇していくので、最初に投与を考えます。

PS 2で経口が可能な場合、オピオイドを十分に

タイトレーションしても経口補助薬を増量しても痛みが残ってしまう場合に、限定的にケタミンを使うことがあります。このような場面でリドカインを先に使うことはあまりありません。経口剤で抗うつ薬のNaSSA (ノルアドレナリン作動性：特異的セロトニン作動性抗うつ薬)を検討することはあります。

関根 ガイドラインとしては横一線であり、たしかに優劣をつけるようなエビデンスはなかなかありません。副作用が少ないもので、なるべく早く効果が期待できるといった場合には、横一線だけれども臨床上は、今の段階ではプレガバリンが一番使いやすいと思っています。ただ、ステロイドは別格という扱いです。

がんの患者さんの神経障害性疼痛の場合、補助薬では、ステロイドは別格の扱いです。神経の圧迫、神経叢浸潤や脊髄の圧迫などの場合は、オピオイドと同時に始めたり、あるいはステロイドを先に始めることもあります。

それ以外で私が大事に思っているのは、ぎりぎりまでオピオイドをタイトレーションして、効かない部分に補助薬を、一番副作用のないものから入れていくやり方です。全身状態が悪い方に補助薬の副作用のみを与えることは、良い診療とはいえません。

最近出たプレガバリンは、タイトレーション期間が最短で1~2週間に収まることもあり、最大の鎮痛効果が出るまで、以前の補助薬ほど時間を要さなくなりました。けれど、目の前でかなり痛がっている患者さんに、あれこれ悠長に補助薬を処方するのは良くないと思っています。やはりオピオイドをしっかり入れて、痛みによる苦痛が強ければ、なるべく迅速なタイトレーションを心がけています。

三環系抗うつ薬にしても、ガバペンチンにしても、タイトレーションには時間がかかります。そうかといって鎮痛効果がオピオイドのように8-

9割の方に効くという感じではありません。教科書的には、6~7割くらいだといわれています。まずは、オピオイドをしっかり入れることを大事にしています。

森田 それはがんの患者さんだからですか？
つまり、関根先生は非がんの慢性疼痛の方も割と診ていらっしゃると思うのですが。

関根 診ています。非がんの場合だと、三環系抗うつ薬やトレドミン（ミルナシプラン）、サインバルタ（デュロキセチン）を使うことも多いですね。抑うつ・不眠が強い場合は、三環系を考えます。

三環系で尿閉塞や便秘が現れた場合に、SNRIに切り替えたりします。がんの患者さんの場合は、副作用が前面に出るとつらさが増してしまうので、プレガバリンかガバペンチン、クロナゼパムを使います。クロナゼパムは、筋緊張による痛みの緩和効果をおもに期待して使います。

森田 補助薬の処方の違いがありそうですね。私のプラクティスは、元気のよい人にはリリカで始めることが多いです。なるべくタイトレーションをちゃんとしようと思うので、300mg/日まで上げてみます。300mg/日から上は迷うのですが、450mg/日くらいまではなるべく上げるつもりではいます。

リリカが効かないか不十分だった時は、下行抑制系に効く薬剤から選ぶことにしています。トリプタノール（アミトリプチリン）かトラマールを補助薬として出すか、サインバルタを出すかという次の選択肢群があります。それが無効ならケタミンの内服を出します。

ただ、この2番目の選択肢が必要かどうかは少し分からないです。トリプタノールを出しても、非がんの時ほど効くような気がしません。サインバルタやトラマールが補助薬として「本当に効いているのかな」と感じる場合が多い。ですから、どちらかというところ「リリカが駄目ならケタミン内

服を処方する」という順番でやっています。

補助薬についてのプラクティスは、関根先生はあまり使わない派。基本的にオピオイドを処方していらっしゃると思いますね。

関根 ステロイド以外の補助薬に関しては、補助薬はあくまでもオピオイドの補助薬と考え、オピオイドより先には処方しない事がほとんどです。

わたしの使い方⑤

【鎮痛補助薬 (1)】

森田 内服が可能な方にはリリカで始めることが多いです。リリカが効かないか不十分な時には、トリプタノールかトラマールを補助薬として出すか、サインバルタを処方します。それらが無効ならケタミンの内服を考えます。内服ができない場合は、原則はケタミンを。使えない時にはキシロカイン（リドカイン）の順番です。

関根 今の段階ではリリカが一番使いやすいと思っています。ただ、ステロイドは別格です。神経の圧迫、神経叢浸潤や脊髄の圧迫などの場合は、オピオイドと同時に始めたり、あるいはステロイドを先に始めることもあります。

有賀 三環系抗うつ薬は副作用から投与を控えています。また、SNRIは効果発現までに時間がかかる傾向にあります。抗痙攣薬で血中濃度が安定しているプレガバリンを選択することが多いです。難治な場合は、NaSSAか経口が可能でもケタミン併用を行うことがあります。

3. 補助薬をどの時期から処方するか

森田 神経障害性疼痛の場合には、早い時期から補助薬とオピオイドを足して処方したほうがよいという意見もあると思います。その議論についてはどう思われますか。

有賀 私はひとまず、眠気が出るぎりぎりのところまで増やしてから鎮痛補助薬を考えます。「このくらいの低用量で眠気が出てしまうのか」というくらい低用量のオピオイドで、鎮痛補助薬を必

要とするケースがあります。増やすスピードが速すぎるのかもしれませんが。

ただし例外として、骨痛で、特に溶骨性の骨痛の場合には、オピオイドに早めに鎮痛補助薬を併用することが多いです。骨痛は、微細な神経の障害を呈しているといわれていますが、プラクティスとしても、早めに併用したほうがQOL (quality of life) の維持につながると感じています。複数の薬を飲む抵抗感さえなければですが。

たとえば、悪性骨髄腫のような、座っただけで痛くなってしまい、骨が脆弱でレスキューもあまり効かない患者さんには、早い時期から少量の補助薬を併用していきます。リリカをまずは使っておくことが多いでしょうか。突出痛対策なのかもしれないですね。

森田 私はそういう時、ケタミンを少し足します。オピオイドを上げていって、オピオイドの鎮痛補助薬として使います。ケタミンを少量足しておく、オピオイドをそんなに上げなくて済むかもしれないと考えて足していくのです。

有賀 外来の患者さんに、ケタミンを経口剤で出すのですか？

森田 割とよく出しています。精神症状で困ったこともそれほどありません。ケタミン経口剤は注射剤よりも全身状態がよい人に出すからかもしれませんが、少量足しておく、「ないよりもいい」と患者さんに言われます。ただ、ふらつきが現れて、増量が止まってしまうことがあります。120 mg～160 mg くらいで大体めまいが出る方が多いです。

有賀 「経口剤のほうが注射剤よりノルケタミンの作用で副作用が少なく、鎮痛効果は5倍くらい効く」と読んだことがあります。薬理効果とは別に、保険適用上の問題で自院での処方難しいですね。

森田 リドカインはどうか。リドカインには歴史があって、日本では流行があり、リドカイ

ンを補助薬として使うという流れがあります。

有賀 入院されている方の非経口投与はケタミンです。主治医の意向でケタミンが選択できない時の代替案で、リドカインを使います。ただし、経口でメキシレチンを飲んでいる場合には、リドカインを先に推奨します。

森田 投与量は500～1,000 mg/日ですか？

有賀 患者さんの状態次第です。肝・腎機能をみながら、下からだんだん上げていく感じでしょいか。1,500 mg/日くらいまでは使います。患者さんによっては、500 mg/日くらいでよく効きます。終末期の方には、あまり使いません。

関根 私はリドカインは使わないですね。

森田 私も、リドカインは内服できる人には出番のない薬という印象です。「痛みをとるために鎮痛補助薬としてケタミンを考えるのだけれど、副作用を出したくない」場合に使う薬です。

血中濃度をしっかり測っていた頃に分かったのですが、300～400 mg/日でも中毒域になっている方がいました。その後、投与量は少し抑え目に、濃度を測って使うようになりました。今は安易に使わず慎重になっています。

リドカインは今後、どのように使われていくのでしょうか。がん性腹膜炎の痛みを使うのは良いのではないかという研究も進んでいるようですので、経過をみていきたいと思っています。

【鎮痛補助薬 (2)】

森田 オピオイドで投与量の多い場合には、ケタミンを少し足します。ケタミンを少量足しておく、オピオイドを増量しなくて済むかもしれないと思うからです。

関根 ステロイド以外の補助薬をがん疼痛に用いる場合は、オピオイドのタイトレーションをまず試み、その足りない部分に補助薬をあとから追加するスタンスです。

有賀 通常は、オピオイドを十分増量したうえで補助薬を開始しますが、骨痛には、早い時期から併用し、リリカを使うことが多いです。

森田 ほかの補助薬に関してはどうですか。ガバペン（ガバペンチン）以外の抗けいれん薬の出番はどういう感じでしょうか。たとえば、リボトリール（クロナゼパム）は、眠れない患者さんに少量足していくという感じでしょうか。

有賀 眠剤を飲んでいて、これ以上は錠剤を増やしたくない場合に、リボトリールに置き換えることがあります。大きな剤形の内服が難しい時に用いたり、溶けやすいので、微温湯に入れて「液剤として飲んでください」と渡したりします。飲みやすさで選ぶことはあります。

森田 リボトリールの投与量はどのくらいまで使いますか。3~6mg/日にチャンレンジされている疼痛の先生もいらっしゃると思います。緩和医療では0.5~1.5mg/日までで、眠くなってしまうことが多いように感じます。

関根 私もそのくらいの量までで考えています。

有賀 そうですね。最初は0.5mgで始め、効果が不十分なら1mgに上げる。どんなに増やしても1.5mgまでです。

森田 補助薬は個々の薬剤によってプラクティスも違うし、先生や患者さんによって、薬剤の位置づけも違いそうですね。

有賀 保険適用がないと自信をもって使えないという気持ちが、その根本にあるのだと思います。

森田 そうですね。そこに保険適用のあるリリカが現れたから、とりあえず第1選択はリリカを使うようになっているのだけれど、効かなかった時にどこまで違う薬を使うか難しいですね。

ファーストラインのエビデンスもほとんどなく、セカンドラインのエビデンスになると非がん

ですらほぼ何もない状態です。ですから、ファーストからアルゴリズムをつくれといわれても、効いていない患者さんにセカンドとして何を処方すればよいのかという研究がないと何もつくれません。補助薬についても今後、臨床研究が進むとよいと思います。

オピオイドの併用はしているか、しているとしたらどういう時にどのように行っているか

1. ガイドライン推奨文の評価

森田 次に、オピオイドの併用について話したいと思います。p.132の臨床疑問16-2です。「オピオイドであまり痛みがとれない時に、ほかのオピオイドを追加するということはよいか」という内容が書いてあります。「エビデンス面では、根拠は不十分である」と書いてあって、推奨文は、「専門家に相談したうえでほかのオピオイドを追加する。2C(弱い推奨,とても低いエビデンスレベル)」となっています。

これはたしか、既存の研究として観察研究が1つあるだけだったのです。国内だとメサドンが使えないせいもあり、フェンタニルとモルヒネ併用があるという事情もあって、意見が分かれたところだと思います。この推奨文の評価はどうでしょうか。

有賀 貼付剤を使っていてMSコンチン（硫酸モルヒネ徐放剤）を追加するのはどうかというイメージですよね。除痛不十分だが、併用したほうがよいかという依頼が緩和ケアチームにきた時、その1剤の増量が十分できていなくて痛いのか、その1剤の効果が不十分であるため併用が望ましいのか、副作用で増量できないための併用なのか、患者さん個々で病態が異なります。これをガイドラインでおしなべて推奨するとなると「2C(弱い推奨,とても低いエビデンスレベル)」でよいと思

います。

森田 基になっている研究は、フェンタニル貼付剤を貼っているところにモルヒネを追加、または経口モルヒネに、フェンタニル貼付剤を追加した、などでした。2剤併用になるのは、①意図的に追加する場合と、②ローテーションしようと思っっている途中で、2剤併用のままになる場合、の2パターンがあると思います。

関根 それらは、現実的にはプラクティスの中でも行われていますが、わざわざ推奨するのではないという印象もあります。

2. プラクティス

森田 この文章の現場の実際は、要するに、貼付剤の用量を上げていくが、「少し効きが悪いな」と思った時にモルヒネを足すのか、一部変更するのか、すべて変更するのか。この場合のプラクティスを話し合ってみましょうか。

ベースはフェンタニル貼付剤を処方し、モルヒネがレスキューで入っている。ある程度まで用量が上がった時に、フェンタニルをさらに増量するのか、モルヒネに一部切り替えるのか。

関根 用量の上限でいうと、皮膚の表面積に余裕があるというか、皮膚障害がなく、割と肉付きもよい方の場合には、あまり制限しません。けれど、一番大きいサイズ、4枚くらいを上限の目安にしています。それ以上増量が必要な場合は、注射剤でモルヒネを追加したり、内服でモルヒネやオキシコンチンを上乘せしたりします。

森田 スパッと置き換えられますか。

関根 部分的に置き換えることはあまりせず、私はすっぱりやってしまうほうです。ただ、注射剤の場合が多いからかもしれません。PCAポンプを使う場合が多いです。その場合は持続量を控えるために、患者さんが自分で調節できる範囲を多くしています。

有賀 貼付剤と速放剤のレスキューの組み合わせ

せを除くと、私は原則として、オピオイド単剤で処方します。

切り替え始めて途中のままにすることはせず、替える時には最後まで切り替えます。ローテーションに入る時期は、薬剤用量の上限がどこかというよりも、増量をかけた時の反応が悪い時にローテーションを検討します。

たとえば、その前日までフェンタニル貼付剤が1枚で、2枚にしても駄目、次の貼り替えで3枚にしても全然効かないという依頼が来ると、貼り方などの吸収に問題がなければ、もうそこで切り替えに入ります。

たとえば、排便コントロールがうまくいって、経口が可能になって、デュロテップMTパッチ（フェンタニル）をモルヒネの徐放剤に切り替える場合を例に挙げます。16.8mgを経口モルヒネに切り替えるとしたら、

8.4mgを経口モルヒネに換算すると、120mgですが、60mg～80mgの経口モルヒネに切り替えてタイトレーションします。次の貼り替えの3日後までにその患者さんの8.4mgがモルヒネ何mgに相当するか、目安をつけてその量になるように次の8.4mg分を切り替えていきます。全6日間かかりますが、今までフェンタニルからモルヒネへの切り替えで耐薬症状を経験したことがあります。静注でも1日で切り替えることは控えています。また、切り替えを行った結果、換算比と量からフェンタニルの鎮痛耐性が推測されるケースがあります。この例で、仮に8.4mgで問題がなくなっても、最後まで切り替えます。

痛みで複数の薬を使ったことはあまりありませんが、たとえば、「オキシドロンかモルヒネ経口剤を飲んでいて、増量したいがお腹の状態を考えると、これ以上増量が難しい」場合には、貼付剤を併用して増量をかけていくことはあります。

基本的にはゆっくりとしたローテーションを心がけています。「効いているから急には替えたくない

い」という感覚もあります。

あえて2剤併用していた症例は、痛みと呼吸困難感が同時にあった場合です。たとえば、「パッチを貼れば痛みは確かにとれる。呼吸困難はオプンを使うと楽になる」場合には、徐放剤のモルヒネをかぶせ、呼吸困難感が改善するか、チャレンジしたことはあります。

森田 私は貼付剤が出る前からフェンタニルを注射でよく使っている病棟にいました。2mg/日を超えると少し効きが悪くなる印象をもっています。

注射剤の時から、フェンタニルがある一定量を超えるとモルヒネを加えていました。ローテーションしたいのだけれど、結果的に併用になるので加えることが多かったです。

自分で診ている患者さんはそれでよいのですが、主治医がいる方は、なるべく1剤に戻したいという気持ちもあります。けれど、ローテーションの途中で「ちょうど良い」状況になってしまうと、併用のままにしています。無理に戻して調子が悪くなってもいけないので。

また、少ないですが、フェンタニル貼付剤を追加で貼ると、そんなに眠気がなく、ベース鎮痛が少し改善することがあります。つまり眠気を出さなく、ベースを上げたい時、意図的に2剤併用にすることがあります。おそらく私は併用派なのだと思います。

関根先生は、単剤で処方なさいますね。切り替えも早い。

関根 そうですね。注射剤を併用していますので。ただ、貼付剤は吸収の個人差があるので、貼付剤と注射剤を併用することは多いです。それで上乗せしていきます。注射剤でタイトレーションし、注射剤増量分を貼付剤として上乗せしていく時、上乗せ分の効果が得られにくい場合には、レスキューを多くして対応します。そこで、別の徐放剤を併用することもあります。できるだけ徐

放剤は1種類で管理するようにしています。

森田 計算上の量で貼付剤に切り替えた時、計算よりも効いていない時もありますか？

関根 その場合は、効き目が6~7割になっても、吸収が悪いことを見越して上乗せ貼ることを現実的に行っています。ベストな貼付場所も、量が増えてくると少なくなってきましたよね。

貼付剤増量時に鎮痛の上乗せ効果がみられないという指摘は、皮膚からの吸収が悪いことが原因と考えられます。期待している用量で、静脈内投与しても本当に無効なのか、それを確認せずして薬理的な鎮痛体制については何もいえませんね。

有賀 貼付剤から注射に替えた時に感じるのですが、果たしてどのくらい吸収されているのでしょうか。「7割くらいでは」という印象があります。

関根 注射剤と貼付剤の効果比は、教科書的には1対1ということになってはいますが、現実的には貼付剤の用量が高用量になるほど、皮膚吸収が低下する可能性を考慮して貼付剤を使用しています。

森田 フェンタニル自体が、少し耐性ができやすいのではないかとされている感じですね。

有賀 ええ。そのような患者さんは少なくないように思います。ですから、早めに1回、フェンタニルをモルヒネに切り替え、仕切り直してまた戻ることもありますね。

森田 フェンタニルでモルヒネの注射を処方し、そこからまたフェンタニルですか？

有賀 フェンタニルからモルヒネを投与していった腎障害が出現してきた時などに、再度フェンタニルに戻しますが、効果が改善していると感じることがあります。それから、貼付剤で除痛不良の場合、排便コントロールを行って経口内服に変更した患者さんが、全身状態が悪くなって、経口が再度摂取できなくなり、貼付剤に戻すような場合もあります。「経口摂取ができなくなった際に

は貼付剤」という感じもあります。

森田 貼付剤をたくさん貼ってある方の紹介もありますね。本当に必要なのかなと思って少量のモルヒネを加えたら、2割くらいでよくなった。少しずつ剥がしてみたら、そのまま別状がなかったというケースもあります。このような場合は耐性があるのかもしれませんが、耐性か、吸収されていないのか、どちらかだと思います。

わたしの使い方⑦

【オピオイドの併用】

森田 私は貼付剤が出る前からフェンタニル注射をよく使っていました。フェンタニルがある一定量を超えるとモルヒネを加えます。

関根 貼付剤で疼痛コントロールがつかない場合には、注射剤に置き換えます。あまり部分的に置き換えることはしません。

有賀 基本的原則として、オピオイドは単剤で処方します。切り替える時は、最後まで切り替えます。

3. どのようにローテーションするか

森田 ローテーションの方法も、今回ガイドラインをつくるうえで困ったことの1つです。ローテーションについての論文はあるのだけれど、ローテーションの細かい方法についての論文がどう探してもありませんでした。早いのが良いのか、ゆっくり替えたほうが良いのか。

切り替え方についてはどうですか。英文誌ではラピッド・スイッチングの論文はよく掲載されていますね。先生方は、1度に替えるほうですか、量によりけりですか。

関根 米国の場合は入院期間を気にして“早く”替えるのが推奨されていると思います。日本では、そこまで入院日数制限が厳しくないで、半分ずつ切り替えたほうが安全と思われるような高用量でもオピオイドローテーションでは、そうするの

もよいと思っています

フェンタニル貼付剤の増量でも効果が少ない場合ですぐに効果がほしければ、フェンタニルの注射剤をPCAポンプで併用して効果をみます。

有賀 貼付剤の場合、脂肪へのプーリングがあると予想して、比較的1度に切り替えていたのですが、耐薬症状を経験してからはワンステップ置きながら切り替えるか、8~9割方切り替えておいて、貼付剤の最少量を数日間投与して、終了するという方法が増えてきました。

その後は、高用量投与中の在宅の患者さんでは、切り替える時には基本的に、処置や化学療法などで、短期入院する時に合わせて切り替えのプランを立て、目が届くようにしています。

ルーチンのオピオイドローテーションは、10年くらい前、カナダで勉強させてもらった時に、3日くらいかけて前薬を「1, 2/3, 1/3, off」と切る一方で、切り替えたい薬剤を「0, 1/3, 2/3, 目標量」と1日ごとに量を替えて切り替えていたのが、どうしても染みついてしまっています。入院中の患者さんであればそのように、一気にというよりも段階を追いながら3日間かけて切り替えています。

森田 そういう時に、途中で^{あんばい}塩梅が良くなったらどうするのですか。

有賀 途中で良くなったということは、たぶん新しいものが効いている可能性があるので、量を変えながら様子をみます。

森田 一度にやる時は、結局迷わないでやり切れるのですね。徐々にやっていると、途中で落ち着いた時に、さらにやり切るか、そのままにしてしまうかの選択になる。そのままにすると併用になる。どちらをとるか難しいですね。

有賀 3日間くらいだと、結果が分かる前に切り替わってしまっていたりします。少し遅れてからオーバードース気味で眠気が出てきます。3日でやると迷うことはあまりありません。