

このケースの解説

このケースでは、オピオイドを開始するときどのようなことを検討事項として考え、選択していくかが重要である。

回答 **A** は、薬剤そのものの選択は間違っていないが、そこに至る過程が不十分である。患者の病態をしっかりとアセスメントしたうえでの選択としたい。医師自身が使い慣れているオピオイドを使用するとしても、それがこの患者に適したものであるかを確認しよう。そうすれば合格点になるだろう。

回答 **B** では、可能な投与経路、合併症の有無、併存症状、疼痛の強さなどを総合的に検討して塩酸モルヒネまたはオキシコドンの内服からはじめるとした。弱い痛みであったなら、コデインから開始しても良いだろう。

回答 **C** は、回答 **A** と同様に必要なアセスメントがないうえに、「新しいもの」という患者の状態や薬剤の特性を考慮していない選択である。もちろんこれでも副作用なく鎮痛できる可能性はあり、たとえば、経口投与ができず、便秘も非常に強い患者に副作用がなるべく少ないものをとの理由があれば理解できる。しかし、その妥当性が確立していない現時点では、鎮痛初期の経皮フェンタニルによるオピオイド開始は控えるべきだろう。また、呼吸器症状など併存する症状への配慮が必要だ。

CASE

4

オピオイドを処方するときに 制吐薬は必要？

CASE

腰椎への骨転移痛のために昨日外来を受診した前立腺がんの患者さんにオピオイドを開始することになりました。骨転移以外に転移はなく、腰椎の痛み以外はとくに症状がないのですが、安静時にも痛みがあるため夜も眠れないようです。

内服ができるのでオキシコドン（オキシコンチン[®]）10 mg/日、1日2回を開始しようと思っているのですが、オピオイドによる嘔気・嘔吐に備えて制吐薬を一緒に出しておいた方が良いでしょうか？



Q

あなたならどうする？

- Ⓐ オピオイドによって嘔気・嘔吐が出る可能性を説明せずに、定時内服としてプロクロロールプラジン（ノバミン[®]）5 mg、3錠/日、1日3回を処方する。
- Ⓑ オピオイドによる嘔気・嘔吐が出る可能性を説明し、嘔気が出たときに備えてプロクロロールプラジン（ノバミン[®]）5 mg、1錠やメトクロプラミド（プリンペラン[®]）5 mg、1錠/回、嘔気時頓用を処方する。
- Ⓒ オピオイドによる嘔気・嘔吐が出る可能性を説明し、患者から訴えがあるまで何も処方せず数日経過をみる。

このケースを解くためのエビデンス

オピオイドによる嘔気・嘔吐に対する制吐薬の有効性に関して、系統的レビューとしてはGlareら、Naeimら、McNicolらによるものがある¹⁻³⁾。これらの系統的レビューによれば、質の高い臨床研究はほとんどなく、加えてオピオイドによって生じた嘔気・嘔吐に対する制吐薬の有効性を示した研究はないとされている。

そのため、「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：編)では、専門家の合意として、「オピオイドの投与を受け嘔気・嘔吐を生じた患者に対して想定される主な機

表1 各ガイドラインにおける推奨一覧(オピオイドによる嘔気・嘔吐)

ガイドライン	制吐薬の使用について
EAPCガイドライン(副作用対策) [Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report. J Clin Oncol 19: 2542-2554, 2001]	メトクロプラミド、ハロペリドール、プロクロルペラジン、ジメンヒドリナート、フェノチアジン系薬、経皮スコプラミン臭化水素酸塩水和物、オンダンセトロン塩酸塩水和物(他のセロトニン拮抗薬)、デキサメタゾンが並列で表記されており、優劣を判断する研究はない
NCCNガイドライン [National comprehensive cancer network: Adult cancer pain]	オピオイド以外の嘔気の原因を除外し、必要に応じてプロクロルペラジン 10 mg/回、6時間ごと、もしくはハロペリドール 0.5~1 mg/回、6~8時間ごと、もしくはメトクロプラミド 10~20 mg/回、6~8時間ごとを考慮する。このレジメンでも嘔気が続く場合は、セロトニン拮抗薬の投与を1週間は定時内服として、その後は必要に応じて処方することを推奨している
APS (American Society of Pain) Guideline for the Management of Cancer pain in adults and children	プロクロルペラジン、ハロペリドール、クロルプロマジン塩酸塩のような neuroleptic が効かない場合にメトクロプラミドは有用である。スコプラミン臭化水素酸塩水和物もしくはヒドロキシジンは前庭器官へ作用することで症状を改善するかもしれない
AHCHP (Agency for Health Care Policy and Research) Management of Cancer Pain	フェノチアジン系薬、ブチロフェノン系薬、メトクロプラミドなどの中枢性制吐薬で治療するのがよいかもしれない。オピオイドの前庭機能への影響による動作に関連する嘔気・嘔吐の場合は、抗ヒスタミン薬を併用することもできる。これらの治療に反応しない重度の嘔気・嘔吐の場合は、5-HT ₃ 製剤が有用かもしれない

序から制吐薬を選択し投与することを推奨する」としている。

また、既存の各ガイドラインでの推奨は表1のようになっている。

EVIDENCE SUMMARY

- ・オピオイドによる嘔気・嘔吐が出現する可能性は10~40%⁴⁾といわれているため、処方する際には嘔気・嘔吐の出現に注意する必要がある。
- ・オピオイドによって生じた嘔気・嘔吐に対する制吐薬の予防投与の有効性を示した研究はないので、必ずしも全例に制吐薬を定期的に処方する必要はない。
- ・オピオイドを開始して嘔気・嘔吐が出た場合に備えて、あらかじめ患者の状況に合わせて対策や処方を考えておく必要がある。

エビデンスを臨床に生かすコツ

「制吐薬を出した方が良くどうか分からないから」といって、何も対処を講じず、その結果、嘔気・嘔吐が出て、患者がその後「吐き気が出るので」オピオイドを飲みたくない」と考えるようになる、というのが最悪のストーリーである。そこで、実際にはオピオイドを処方する際に、嘔気・嘔吐が出る可能性があること、通常は数日~1週間程度で身体が慣れてきて症状が治まってくることが多いとい

18 CHAPTER 1 疼痛

うことをいねいに説明し、嘔気・嘔吐が出たときのことを心配する患者・家族に対しては定期薬もしくは頓用薬として制吐薬を処方しておくのも1つの方法である。

処方するのが入院中の患者であれば、看護師が必要に応じていつでも対処できるように嘔気・嘔吐時の処方を伝えておこう。

また外来や在宅では、症状が出たときに、すぐに医療機関にアクセスできない場合も多く、嘔気・嘔吐を理由にオピオイドを飲まなくなる可能性もあるため、あらかじめ制吐薬を定期投与して1週間程度処方するなどの対処を行うのも良い。

大切なのは、オピオイドによる嘔気・嘔吐の可能性と対処方法をあらかじめ説明しておくことで、たとえオピオイドによる嘔気・嘔吐が出たとしても患者・家族が安心して対応することができ、結果としてオピオイドを適切に使用し、疼痛がコントロールできるようにすることである。



PRACTICE

- ①オピオイドによる嘔気・嘔吐が生じることがあることを、患者・家族に説明する。
- ②たとえ嘔気が出た場合でも、通常は数日～1週間程度で身体が慣れてきて症状が治まってくる人が多いことを説明し、定期薬もしくは頓用薬をあらかじめ処方し、嘔気・嘔吐が出たら連絡をもらって制吐薬の使い方について相談する。

例

ノバミン[®] 5 mg, 3錠/日, 1日3回, 毎食後
プリンペラン[®] 5 mg, 1錠/回, 嘔気時頓用

- ③1週間程度しても嘔気・嘔吐が続く場合は、オピオイド以外による症状である可能性もあるので、必ず相談するよう伝える。

A

では、このケースではどうするか？

• Aを選んだ→60点

「(あらかじめ説明していない)嘔気・嘔吐が出たときに患者・家族がどのような気持ちになるか」を考えると、オピオイドを処方する際に嘔気・嘔吐が出現する可能性があることを伝えておきたい。

• Bを選んだ→80点 *Good!*

オピオイドによる嘔気・嘔吐の可能性をあらかじめ説明し、症状が出た場合に備えて制吐薬を処方しており、コミュニケーションと嘔気時の対策の両方ができている。合格。

• Cを選んだ→10点

オピオイドによる嘔気・嘔吐が出る可能性をあらかじめ説明したことは悪くないが、嘔気・嘔吐時の対策が何もされてない……。夜間や休日に嘔気・嘔吐がつかなくなったら救急車で病院に来るの？入院中の患者の場合は、看護師から苦言が呈されることは間違いない。

このケースの解説

このケースでは、あらかじめオピオイドによる嘔気・嘔吐が出る可能性についてていねいに説明すること、嘔気・嘔吐が出たときの処方や改善しない場合の対処方法について患者・家族に理解してもらう必要がある。

回答 **A** のように、オピオイドによる嘔気・嘔吐が出る可能性を説明せずに制吐薬だけ処方しておくのは、薬剤の副作用を適切に説明していない点で良くないし、内服する必要性を患者・家族に理解してもらうのは薬剤を処方するうえでの基本だ。

回答 **B** のように、嘔気・嘔吐が出る可能性を説明したうえで、頓用で制吐薬を処方しておくことは一般的な治療だろう。場合によっては、予防的に定時で処方するのも良いかもしれない。100点を目指して1つ付け加えるとすれば、1週間程度たっても嘔気・嘔吐が続くときは、その原因がオピオイド以外であることも考えられる。そのようなときは、必ず主治医に連絡するように説明しておくとともに良いだろう。

回答 **C** は、嘔気・嘔吐が出る可能性を説明したのは良いが、何も処方せず「症状が出たら教えてね……」という対応はどうだろう？ もし自分が、「嘔気が出るかもしれませんが、数日すれば良くなるはずだから様子を見て下さいね」と言われたら、「嘔気は我慢しなくちゃいけないの？」と感ずるのではないだろうか。しかもオピオイドを使う時点で、痛みや呼吸困難などの自覚症状があって困っていることが多いので、さらに嘔気・嘔吐でつらい思いをさせる可能性を見過ごすのは良くない。病棟であれば、症状が出たときの対処や薬剤へのアクセスが比較的容易なので、症状が出てから処方するという選択肢もあるかもしれない。しかし、入院中であっても休日や夜間は対応が遅くなる可能性がある。ましてや外来や在宅では医療機関や薬剤へのアクセスが困難なことも想定される。あらかじめ制吐薬を定期薬や頓用薬として処方するといった対応をしておこう。

いずれにおいても大切なのは、痛みの原因が完全に除去されないうえにオピオイドは継続的に使う薬剤なので、嘔気・嘔吐でつらい思いをして、「もうオピオイドは飲みたくない！」とならないように細心の注意を払うことである。

文献

- 1) Glare P et al: Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 12: 432-440, 2004
- 2) Naeim A et al: Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 26: 3903-3910, 2008
- 3) McNicol E et al: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancerpain: a systematic review. *J Pain* 4: 231-256, 2003
- 4) Cherny NI: Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs* 51: 713-737, 1996

CASE

5

レスキューは必ず1日量の1/6？

CASE

乳がん左腋窩リンパ節転移が腕神経叢に浸潤している患者さんで、1日に1回くらいとくにきっかけはなく左上肢が「とても痛くなる」と話しています。現在、モルヒネ徐放剤を120 mg/日定時投与しているので、痛くなったときにレスキュードーズとして1日量の1/6であるモルヒネ速放剤20 mg/回を使用するように指導したところ、次の外来で「レスキュー1回飲んで痛みが取りきれない。続けて飲めば痛みが良くなるので、いつも1時間置きに2回飲んでいて」といっています。レスキュー使用後も眠気はなかったということです。また、普段は痛みはなく夜も眠れているようです。今後、同じように痛みが強くなったときはどうしたら良いでしょうか？



あなたならどうする？

- Ⓐ 2回続けて使用しなければ鎮痛効果が不十分であり、眠気などの過量の徴候はないので、レスキューをモルヒネ速放剤40 mg/回と設定する。
- Ⓑ レスキューは1日量の1/6が原則であり、2回続けて使用すれば痛みが取れているので、レスキュー量はそのままモルヒネ速放剤20 mg/回を継続する。
- Ⓒ 毎日レスキューを使用しているため、定時のモルヒネ徐放剤を30～50%増量し、160 mg/日とする。

このケースを解くためのエビデンス

突出痛への対応としてレスキューを投与することは国内外のガイドラインでも推奨されており、よく行われているだろう。そのレスキュー、「投与量は、経口薬なら1日量の1/6、注射薬なら1時間量を早送り」と、どの教科書にも書かれていて、当たり前のように普段から行われている。だが、その根拠は？というところ……実は、はっきりとしたものはなく、経験的に行われているのが実情だ。経口薬の場合には、モルヒネ徐放剤がまだ手に入らない時代に、「4時間ごとに定時投与されているモルヒネ速放剤を、疼痛時にレスキューとして追加で1回分(すなわち1日量の1/6)使用」していた名残がその

まま残っているに過ぎない。注射薬は、海外での研究^{1,2)}で報告されている安全な使用量(1日量の10～20%)と比較しても明らかに少ないにも関わらず、1時間量(1/24=約4%)が伝統的に使用されている。

近年、フェンタニル口腔粘膜吸収剤(OTFC)を中心に、突出痛に対するレスキューの有効な投与量に関して、レスキュータイトレーション(至適投与量への調節)の有効性を示す研究が蓄積するようになってきた^{3,4)}。では、経口薬のレスキューはどうだろう? ColuzziらによるOTFCとモルヒネ速放剤の突出痛への効果に関する無作為化比較試験(KEY ARTICLE)では、介入前期間に対象となった突出痛に対して、モルヒネ速放剤15・30・45・60mg/回のいずれかで患者が有効と感じた投与量を調べている。その結果、モルヒネ速放剤においても、定時オピオイド投与量(経口モルヒネ徐放剤・フェンタニル貼付剤)と有効なレスキュー投与量の間には相関がなかったことが示された。これらの結果を受けて、2006年のコクランの系統的レビュー⁵⁾でも、「レスキューのオピオイドも、定時オピオイドと同様に、有効な投与量が見つかるまでタイトレーションするのが良い」と結論付けられている。

つまり、「この患者に対する有効なレスキュー量は、1日量の1/6が当てはまらないかもしれない」のである。

KEY ARTICLE

Coluzzi PH, et al: Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* **91**: 123-130, 2001

対象 突出痛のあるがん患者

方法 (無作為化比較試験の二次解析)患者が5件法(0 = poor, 1 = fair, 2 = good, 3 = very good, 4 = excellent)による効果判定で「good」以上としたモルヒネ速放剤の投与量を

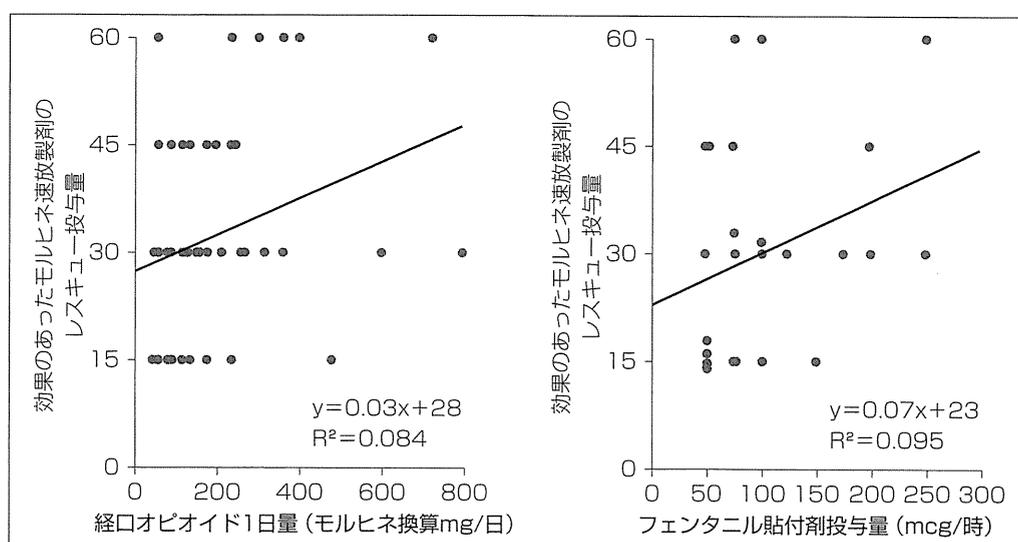


図1 有効なレスキュー投与量と定時オピオイド投与量との関係

調べる。

結果 有効なレスキュー投与量と定時オピオイド投与量に相関関係は示されなかった(図1)。

EVIDENCE SUMMARY

・痛みが緩和される、「有効」なレスキュー投与量は、必ずしも定時オピオイド投与量と相関しない。患者に応じて個別にレスキューの投与量を調整するべきである。

エビデンスを臨床に生かすコツ

ここでいきなり、「患者個々にあったレスキュー投与量」といわれても、そんなものがすぐに分かれば苦労しない。実際、タイトレーションが基本となっているOTFCでも、最小用量から1回の突出痛ごとに漸増して、至適投与量分かるまで手探りで調整することが推奨されている。では、モルヒネなどOTFC以外の薬剤を使用する場合はどうするのが良いのか？

安全な方法としては、

Step1 : 伝統的な「1日投与量の1/6」をレスキューの開始量として投与する。

Step2 : レスキュー投与1時間後の効果(疼痛の改善)と副作用(眠気と呼吸抑制)を評価し、効果不十分で副作用もないのであればレスキューを追加投与し、さらに効果と副作用を評価する。

Step3 : 追加投与して効果(疼痛の改善)が得られ、副作用もみられなければ、2回目以降は2回分(すなわち1日投与量の1/3)を投与する、追加投与して効果は得られるが、副作用があれば1.5回分(すなわち1日投与量の1/4)を投与する。

という方法が現実的だろう。1/6量を投与して効果は得られたが眠気が出現した場合は、眠気の強さによっては、レスキュー量の20~30%減量も検討するのが良いかもしれない。

ここで突出痛の強さが、1回ごとに強くなったり弱くなったりと変化する場合は対処がむずかしくなる。まずは弱い突出痛時用に少なめの投与量を指示し、必要時には繰り返し投与することで対処するのが安全な方法かもしれない。また、患者・家族および病棟スタッフが十分に症状を判断できると思われる場合は、「痛みが強いとき=モルヒネ速放剤40mg/回、痛みが弱いとき=モルヒネ速放剤20mg/回」のように、痛みの程度に合わせてレスキュー量を変える指示を出すことも可能だ。しかし、このような場合は患者・スタッフに病状と薬の作用を十分説明して理解してもらう必要があるので、認知機能が十分でない患者の場合は不適切である。

また、突出痛には薬物による対処のみが有効なわけではない。痛みの原因に合わせて、鎮痛補助薬を使用したり、放射線療法などの非薬物療法を検討したりすることも重要である。動作によって痛みが誘発される場合は、負担の少ない身体の動かし方や補助具(コルセット、アームスリングなど)の使用などに関して看護師やリハビリテーションスタッフと相談することも、とても良い解決策になるだろう。



PRACTICE

① 定時オピオイド1日投与量の1/6をレスキューの開始量とする。

例

オキシコンチン[®]120 mg/日を使用している場合、レスキュー開始量はオキノーム[®]20 mg/回(=120 mg÷6)

② レスキューを繰り返し使用して良い間隔・回数を指示する。

例

追加は1時間あけて[最高血中濃度到達時間(T_{max})に合わせる]、1日3~6回(定時オピオイド1日投与量の50~100%)まで。

③ 痛みの出現回数と効果・副作用を評価し、レスキュー投与量を増減する。

例

突出痛は1日1~2回だが、痛みが出現すると2回続けて飲まない痛みが取りきれない。使用後、眠気もない。
→レスキューをオキノーム[®]20 mg+20 mg=40 mg/回に変更する。

④ レスキューの効果と副作用の評価を行い、看護師や薬剤師とともにその内容を共有し、見直しを行う。

例

処方変更の理由・意図を伝え、各スタッフからの評価内容を情報共有する。



では、このケースではどうするか?

• **A**を選んだ→100点 *Good!*

痛みや薬剤の効果・副作用を十分評価したうえで、突出痛に対して柔軟に対応しており、効果が期待できる。合格!

• **B**を選んだ→50点

いちおう鎮痛は得られるが、次の投与まで1時間以上痛みを我慢しなければならない患者のことを考えると、もう少し工夫がほしいところである。

• **C**を選んだ→10点

突出痛は1日1回程度で、それ以外の時間には痛みはないので、オピオイドの定時投与量の増量は眠気やせん妄などの精神症状を引き起こす可能性があり、勧められない。

このケースの解説

このケースでは、**十分突出痛が取れ、かつ副作用が出ない、適切なオピオイドのレスキュー投与量を設定することが重要だ。**

毎回同じように突出痛が起こり、2回続けてレスキューを使用しないと痛みが取れないことから、これまでのレスキュー投与量では不十分な可能性が考えられる。一方で、2回続けてレスキュー投与しても眠気などの副作用はみられないので、2回分を投与することによってオピオイド過量症状が出現する危険性は低いだろう。したがって、この症例では現在のレスキューの2回分、すなわち「モルヒネ速放剤40 mg/回」を疼痛時の指示として出すのが良いということである。

「2回飲めば痛みは治まるので、このままでも良いか……」という考え方も、たしかに安全性は高く、間違いではない。だが、毎回、レスキューを1回飲んで1時間たってからもう1回飲むということは、痛みを1時間以上我慢することになる。そのつらさを少しでも楽にするために「**もう少し何か工夫できないか?**」と考える姿勢が大切なのではないだろうか。

ここで、「痛みが残っているから、定時のモルヒネを増やせば良いや」が一番良くない。今回のケースのように1日1回の「突出痛」でオピオイドの定時投与量を増量することは、痛みのない時間に「過量投与による症状を引き起こす」ことになる危険性が高くなってしまう。患者が訴える痛みが「持続痛」なのか「突出痛」なのかを、まずはじめに鑑別しよう。もし、残った痛みが「持続痛」だったら、定時のオピオイドを増量してみるの1つの方法だ。

痛みの部位・性状・パターンなどをしっかりと評価し、痛みを適確に「診断」することは「上手な痛みのコントロール」の第一歩だ！ そのうえで、突出痛に対しては、至適なオピオイドのレスキュー投与量を見つけることで、「**より良い痛みのコントロール**」とその先にある「**より良い暮らし・生活**」を提供できるのだ。

文 献

- 1) Mercadante S et al: Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 27: 352-359, 2004
- 2) Enting RH et al: The "pain pen" for breakthrough cancer pain: a promising treatment. *J Pain Symptom Manage* 29: 213-217, 2005
- 3) Christie JM et al: Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 16: 3238-3245, 1998
- 4) Portenoy RK et al: Oral transmucosal fentanyl citrate(OTFC)for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 79: 303-312, 1999
- 5) Zeppetella G, Ribeiro MD: Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004311, 2006

CASE

6

痛みが取りきれない……その①

CASE

膵臓がんによる腹部と背部の持続性の鈍痛を訴えている患者さんがいます。手術適応はありません。NSAIDs（非ステロイド抗炎症薬）と、オキシコンチン[®]（オキシコドン）を45 mg/日まで増やしていますが、まだ痛みが続いています。オキノーム[®]（オキシコドン）散のレスキューを使用すると、眠気が強くなり集中力が落ちて仕事に支障をきたすとのことで、平日の日中は服用せずに我慢していますが、休日は3～4回服用しています。便秘もひどく、酸化マグネシウム[®]（酸化マグネシウム）やラクソベロン[®]（ピコスルファートナトリウム水和物）の調整で何とかコントロールしている状況です。もう少し痛みを減らしたいし、眠気や便秘も悪化させたくないと言われているのですが、どうしたら良いでしょうか？



Q

あなたならどうする？

- Ⓐ 痛いよりは良いと考えて眠気や便秘は我慢してもらうように伝える。眠気で仕事ができないなら仕事を変えてもらうように相談する。
- Ⓑ レスキューの効果はあるのでオキシコンチン[®]は増量して、眠気にはベタナミン[®]（ペモリン）、便秘にはラクソベロン[®]（ラクソベロン）などの下剤を追加するなど対症療法を強化する。または、フェンタニルパッチへのオピオイドローテーションを行い、鎮痛と副作用のより良いバランスが得られるかを検討する。アセトアミノフェンを加えるかを検討する。
- Ⓒ 腹腔神経叢ブロックの選択肢があるかどうか専門家に相談し検討する。

このケースを解くためのエビデンス

膵臓がんは、診断の時点で75%に、進行すると90%の患者に痛みが生じているので、疼痛コントロールは重要である。これまでも腹腔神経叢ブロックの有効性を示す多くの研究が発表されたが、対象の選択や方法に問題があった。その後、非切除膵臓がん患者を対象とした腹腔神経叢ブロックの

無作為化比較試験が複数行われ、薬物療法に対する有効性と安全性を検証するべく Yan らの系統的レビューが発表された。

Yan らの系統的レビューでは、対象患者は302例であった(KEY ARTICLE①)。腹腔神経叢ブロック群では薬物療法群と比較して、疼痛VAS(visual analogue scale)の差が、2週間後で-0.34、4週間後で-0.50、8週間後で-0.60であった。オピオイド使用量の差は、2週間後で-4 mg/日、4週間後で-54 mg/日、8週間後で-80 mg/日であった。ただし、治療前からのVASの低下率は6%と大きくないものだった。また、副作用である便秘の発生率はオッズ比0.67と少なかった。生存率や便秘以外の副作用(低血圧、嘔気・嘔吐、下痢、眠気)には有意差を認めなかった。生活の質(QOL)については、研究間での評価方法がさまざまであり、十分な解析ができなかった。よってYan らは、腹腔神経叢ブロックは、①標準的薬物療法と比較して**中等度の鎮痛効果とオピオイド使用量を減じて便秘を軽減する安全な方法**であり、②標準的薬物療法に置き換わるものではなく**付加的な手段である**、と結論した。

わが国での多施設調査では、腹腔神経叢ブロックにおいて、疼痛STAS(support team assessment schedule)、performance statusが有意に改善したが、オピオイド使用量には有意差を認めなかった(KEY ARTICLE②)。performance statusは、Yan らの系統的レビューにおいても、腹腔神経叢ブロック群で4週間後までは有意に良好だったと報告されている。

KEY ARTICLE

① Yan BM et al: Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 102: 430-438, 2007

対象 非切除腫瘍がんによるがん疼痛に対して、腹腔神経叢ブロックと薬物療法の鎮痛効果を比較した無作為化比較試験

方法 系統的レビュー

結果 腹腔神経叢ブロックを受けた患者群では、痛みのVAS、オピオイド使用量、便秘が減少。

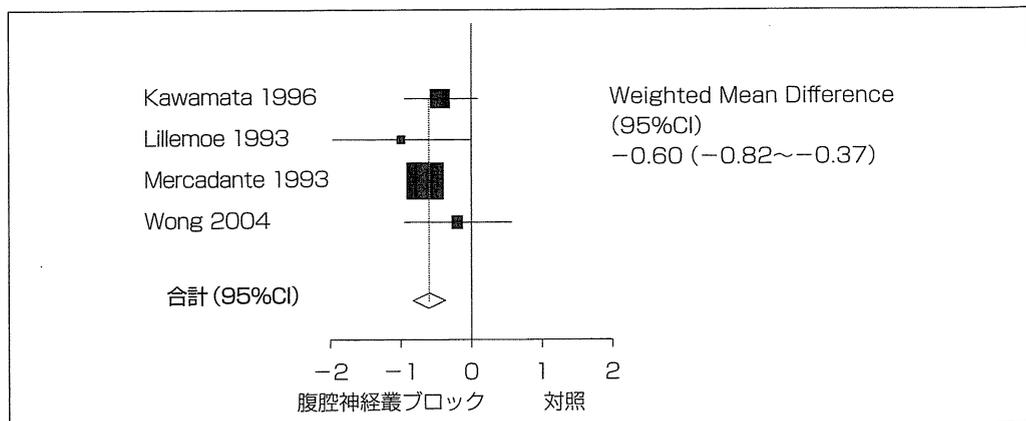


図1 8週間後の疼痛VASの差

②Tei Y et al: Treatment efficacy of neural blockade in specialized palliative care services in Japan: a multicenter adult survey. *J Pain Symptom Manage* **36**: 461-467, 2009

対象・方法 日本国内の12施設の後向き audit 調査.

結果 腹腔神経叢ブロック施術前後では、疼痛 STAS, performance status が有意に減少した.

EVIDENCE SUMMARY

- ・腹腔神経叢ブロックは、膵臓がんなどによる上腹部の痛みに対して中等度の鎮痛効果があるとともに、オピオイド使用量を減じることで便秘を軽減する可能性がある。
- ・オピオイドを増量しても痛みが減じないときや、副作用の出現でオピオイドが増量できないときには、腹腔神経叢ブロックの適応を検討する。

エビデンスを臨床に活かすコツ

神経ブロックは、「手足が動かなくなるのでは?」、「処置そのものがすごく大掛かりで大変では?」、「うちの施設では神経ブロックをやる人がいない」、などといった声を聞くことがある。エビデンスがあっても、このように神経ブロックに対する誤った認識や情報の不足が障害になっていると思われる。しかし、「1泊で入院して次の日の昼までに帰れる処置ですよ」、「麻痺は基本的に起きませんよ」と説明すると、それならやってみるといふ患者も多い。また、自施設での施行が不可能でも、他の施設でやってもらえる場合もある。全国で2/3ぐらいの施設では何らかの神経ブロックが可能との報告もあるので、近隣のペインクリニックや麻酔科とネットワークを作り、「自分の施設だけで考えない」で「地域全体で解決する」ことも今後のがん治療では重要だ。

「腹腔神経叢ブロックをどの時期にやったら良いのか」という明確なエビデンスはないが、なるべく早期の段階で検討しておくとうまいだろう。その理由は、「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:編)にも示されているように、①腹腔神経叢周囲に適度なスペースがある時期に行うことが望ましい、②神経ブロック後に一過性の腸蠕動亢進があるため、腸閉塞症状が合併する前に施行することが望ましい、③痛みを長期間体験することで中枢へと感作され閾値が低下する可能性があり、その前に施行することが望ましい、④腹水の著しい貯留や刺入部位の椎体転移があると処置自体が困難になる、からである。また、一過性の血圧低下や神経ブロック処置そのものへの身体の許容を考えても、なるべく早い時期に行った方が望ましい。そうはいつても、実際にできるかできないかは、①のような解剖学的な問題もあるので、薬物療法を開始する段階から専門家と適応を検討しておこう。



PRACTICE

- ①短期入院でできる処置である。
- ②内臓神経に対する神経ブロックでは運動麻痺や知覚麻痺は起こらない。
- ③なるべく早期の段階での施行を検討する(薬物療法開始の段階から鎮痛の選択肢の1つとして専門家と適応の有無を検討しておく)。
- ④自施設での施行が不可能なときは、他の施設で可能かどうかを相談する。



では、このケースではどうするか？

- **A**を選んだ→10点

患者の希望を汲むべく、もうちょっと努力してほしい。

- **B**を選んだ→70点 *good!*

鎮痛効果と副作用による苦痛を改善できる方法を考えて努力しており、薬剤以外の選択肢がない状況なら合格点。ただ、その前に他の鎮痛の選択肢がないかどうかを検討しておこう。

- **C**を選んだ→90点 *good!*

眠気や便秘などの副作用を減じつつ、鎮痛効果を付加できる方法を検討している。合格！放射線治療も薬剤以外の選択肢として考えられる。

このケースの解説

このケースでは、副作用を軽減しつつ鎮痛効果を改善する方法を検討すること、**薬物療法以外の鎮痛方法の選択肢があることを理解しておくことが重要である**。85%以上のがん関連疼痛は薬剤でコントロールできるが、それ以外のものでは集学的な対応を必要としており、神経ブロックはその1つである。あらかじめ、薬物療法開始の段階から先々神経ブロックになりそうな人を医療チーム内で共有しておくと、その後の移行がスムーズである。

回答**B**のようにオピオイドローテーションと副作用への対症療法の強化をすることは十分練られた方法だが、他の鎮痛方法の選択肢を考えたいという結論であってほしい。神経ブロックが不可能な環境と全身状態であれば納得できる対応だ。

回答**A**のように、患者に身体状況に合わせて生活してもらうのは1つの方法だが、その前に他の選択肢がないかを十分検討したい。この患者がどうしてつらい痛みの中でも仕事を続けるのか、その背景を尋ねて理解することも必要だろう。生活のため、自身の存在意義のためなど、さまざまな理由が考えられる。まずそれを知ろうとすることが重要である。

CASE

7

痛みが取りきれない……その②

CASE

肺癌の局所浸潤に伴う胸部の痛みに対して、もともと鎮痛薬としてモルヒネ徐放剤を80 mg/日のみ使用していた患者さん。最近腰部の痛みが出てきたため画像検査をしたところ、腰椎転移がみつかりました。放射線治療の予定を立てましたが、当面の痛みのコントロールのため、モルヒネ徐放剤を120 mg/日まで増量して痛みは軽減したものの、完全には取りきれず、眠気も出現しているようです。今後の痛みの治療をどうしたら良いのでしょうか？



Q

あなたならどうする？

- ① モルヒネ徐放剤の増量で効果はみられており、オピオイド鎮痛薬による眠気は数日で軽快することが多いので、数日待ってさらにモルヒネ徐放剤の増量を検討する。
- ② 眠気は出てきているが、定時オピオイド鎮痛薬の増量で効果はみられているので、眠気の改善を期待して、オキシコドン徐放剤にオピオイドローテーションを行う。
- ③ 鎮痛薬がオピオイド鎮痛薬のみしか処方されておらず、とくに骨転移に伴う痛みなので、ロキソプロフェン(ロキソニン[®])60 mg, 3錠, 1日3回を追加し、可能であればモルヒネ徐放剤を減量する。

このケースを解くためのエビデンス

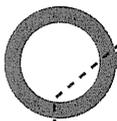
「オピオイド鎮痛薬増量して痛みは良くなっているけど、もう一息。でも眠気が出てきちゃった……」ということ、そのまま経験する。そんなとき皆さんはどうしているだろう？ オピオイド鎮痛薬を増やせば痛みは軽くなっているので、何とかオピオイド鎮痛薬を増やす方向に考えがちであるが、困ったときこそ基本に立ち返ってみると良いかもしれない。

患者の痛みが「軽度」であった場合、鎮痛薬としてNSAIDs(非ステロイド抗炎症薬)やアセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬から痛みの治療を開始することが一般的だろう。しかし、その痛み

が「中等度以上」であったときには、初回からオピオイド鎮痛薬を使用する場合もある。

ではそんなときに、オピオイド鎮痛薬を使ってもまだ痛みが取りきれなかったり、どんどんモルヒネの投与量が増えていってしまったら、このままオピオイド鎮痛薬を増量するのが良いのだろうか？ それとも非オピオイド鎮痛薬を追加するのが良いのだろうか？ この疑問に直接答える臨床研究は存在しないが、Bjorkman らによるこんな研究がある (KEY ARTICLE)。PCA (patient controlled analgesia) ポンプを使ったモルヒネの間欠投与での治療が必要な強いがん疼痛を持つ患者 16 人を、ジクロフェナクナトリウム坐剤 50 mg とプラセボ坐剤それぞれを 1 日 3 回投与する群に 8 人ずつ割り付け、5 日後にそれぞれの薬を入れかえて、モルヒネの 1 日投与量とジクロフェナクナトリウム坐剤使用 1 時間後の痛みの強さを VAS (visual analogue scale : 0~100) で評価した研究である。結果は、ジクロフェナクナトリウム投与期間中の方がモルヒネ 1 日投与量は少なく、また、有意差はないものの、ジクロフェナクナトリウム投与後の方がプラセボ投与後よりも痛みの VAS が低い傾向を示した。

その他にもオピオイド鎮痛薬に NSAIDs を追加することで、鎮痛効果の増強やオピオイド鎮痛薬必要量の低下を示した研究は複数存在する^{1,2)}。つまり、オピオイド鎮痛薬単独では痛みが十分取りきれず、眠気などの副作用が出てきてしまった場合、NSAIDs を足せば痛みの軽減とオピオイド鎮痛薬必要量を少なくできる可能性があるわけである。



KEY ARTICLE

--Bjorkman R, Ullman A, Hedner J: Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* **44**: 1-5, 1993

対象 モルヒネ持続注射を使用する強い痛みを持つがん患者

方法 二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験。PCA 付きモルヒネ持続注射に加え、ジクロフェナクナトリウム坐剤とプラセボ坐剤を各群に投与し、各群の疼痛強度 (VAS : 0~100) とモルヒネ 1 日総投与量 (持続注 + PCA 使用量) を比較。

結果 ジクロフェナクナトリウム投与期間の方がモルヒネ投与量が有意に少なく、痛みも少ない傾向が示された (図 1)。

EVIDENCE SUMMARY

オピオイド鎮痛薬に NSAIDs を併用することでオピオイド鎮痛薬の必要量が低下し、疼痛が改善する可能性がある。オピオイド鎮痛薬単独で鎮痛が十分でないときには、NSAIDs の追加を検討する。

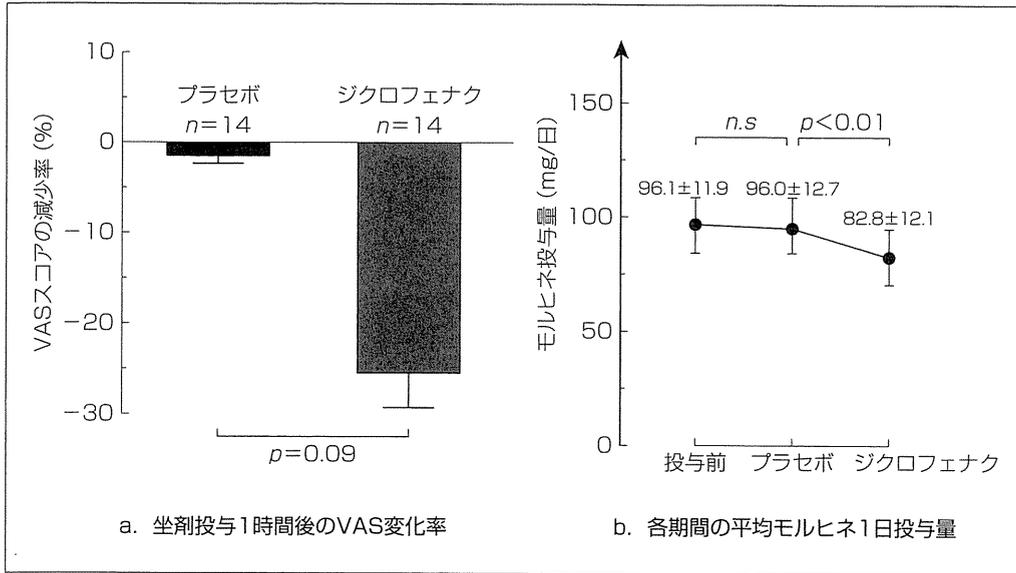


図1 モルヒネにNSAIDsで上乗せした効果

エビデンスを臨床に生かすコツ

じゃあ、そんなに良いなら、いつも NSAIDs を併用すれば良いのでは……？「良いことばかり」なんてうまい話がそうそう世の中にあるわけない。NSAIDs にも良くない点があるのである。有名な副作用として、消化性潰瘍・腎機能障害・体液貯留などがあり、これらの既往・合併がある患者ではさらに悪化する危険性が高くなる。したがって、NSAIDs を使うときには既往歴や検査データの評価をしっかりと行う必要がある。

そもそも、せっかくオピオイド鎮痛薬だけで十分鎮痛できているのに、わざわざ NSAIDs を足すと、副作用が増えるだけでなく、内服量も増えてしまって患者の負担が増える可能性がある。したがって、**オピオイド鎮痛薬単独では十分痛みが取りきれないときや、眠気などの副作用でオピオイド鎮痛薬を減量したいとき**が、本当の意味で「NSAIDs の出番」なのである。そんなときは、まず NSAIDs 使用に伴うリスク（既往歴・腎機能など）を評価し、そのうえで、NSAIDs（たとえば、ロキソプロフェン 60 mg、1日3回）を追加しよう。追加後、痛みの変化を必ず評価して、痛みが良くなっていればそれでよし。もし、眠気などでオピオイド鎮痛薬を減量した方が良ければ、10～20%ずつ減量（たとえば、オキシコドン徐放剤 120 mg/日を使っていた場合、100 mg/日に減量）することで、痛みも取れて眠気も取れる場合がある。

もし NSAIDs による副作用の危険性が高い場合には、アセトアミノフェンを代替薬として使う方法もある。ただし、アセトアミノフェンとオピオイド鎮痛薬を併用した際の効果に関しては、鎮痛の上乗せ効果があるという報告³⁾と上乗せ効果がないとの報告⁴⁾があり、今のところ結論が定まっていない。

また、非オピオイド鎮痛薬を追加することを検討すると同時に、痛みの原因に対する治療を検討する必要がある。骨転移に対するビスホスホネート製剤の投与や、鎮痛補助薬・放射線治療・神経ブロッ

クなど、適切な評価に基づく原因に合わせた治療を並行して行うことが、より良い痛みのコントロールに繋がるのだ。

さらに、NSAIDsやアセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を追加しても痛みが取りきれず、かつ副作用でオピオイド鎮痛薬を増量できない場合は、オピオイドローテーションも1つの選択肢になりうる。



PRACTICE

- ①オピオイド鎮痛薬単独投与では痛みが取りきれないとき、副作用リスクを評価したうえで、NSAIDsを追加する。

例

オピオイド鎮痛薬に加えて、ロキソニン[®]（ロキソプロフェンナトリウム水和物）60 mg、1日3回を追加する。

- ②そのうえで痛みの変化を評価し、痛みが良好にコントロールされた場合、必要があれば（たとえば、副作用などの減弱を意図して）オピオイド鎮痛薬を10～20%減量する。

例

モルヒネ徐放剤80 mg/日→60 mg/日

- ③上記と並行して、非薬物療法や痛みを軽減できるケアなどに関して専門医や看護師・リハビリテーションスタッフと検討する。

例

痛みによる日常生活への支障の程度を医療チーム間で情報共有し、負担のない生活様式の提案を行う。



では、このケースではどうするか？

- **A**を選んだ→0点

鎮痛が不十分で副作用の眠気が出てきていることを考えると、いったん眠気が覚めても増量するとさらに眠気が強くなって、日常生活が送れなくなるかも……。

- **B**を選んだ→50点

副作用の軽減を狙ってオピオイドローテーションすることは1つの方法ではある。だが、鎮痛効果を高める手段としては確実な方法ではなく、逆に鎮痛が不安定になる可能性もある。より確実な手段が望ましい。

- **C**を選んだ→100点 *Good!*

オピオイド鎮痛薬単独では鎮痛が十分でない状態であり、加えて骨転移に伴う痛みはNSAIDsが奏効する可能性が高い。鎮痛効果の増強が期待でき、場合によってはオピオイド鎮痛薬の減量も可能かもしれない。合格！

このケースの解説

このケースでは、さらなる鎮痛を図るとともに、できればオピオイド鎮痛薬の副作用を軽減することが望まれる。

モルヒネの増量で痛みは軽快傾向にあるので、さらにもう少し増量すれば痛みは取れる可能性もある。しかし、オピオイド鎮痛薬の副作用である眠気が出てきているので、このまま増量するとさらに眠気が強くなる可能性が高く、適切な対応ではないかもしれない。そこで、**鎮痛に対する上乘せ効果を期待した、NSAIDsを追加する**という方法が選択肢に挙げられる。とくに、骨転移痛などの体性痛の場合は、NSAIDsの効果が期待できる。また、オピオイド鎮痛薬とNSAIDsの併用で疼痛が改善した場合、オピオイド鎮痛薬が減量できることがある。以上のような理由から、このケースではNSAIDsの副作用リスクを評価のうえでモルヒネにNSAIDsを追加するのが良いだろう。

回答③の「副作用で増量できないのなら、ローテーション！」というのも1つの手段だが、オピオイドローテーションで副作用が改善するのは80%程度と報告されており、また、切り替えの時期に一時的に鎮痛が不安定になる場合もあるので、確実な方法ではない。まずは他の基本的な手段、すなわちこのケースではNSAIDsを追加して、それでも効果が不十分だったときの次の手段と考えた方が無難だろう。

回答④の、「眠気は数日で良くなるはずだから、もうちょっと増量しよう」は、ちょっとまずい。「痛みが取りきれている状況」ならば副作用が軽減するまで数日待ってみるという選択肢はあるが、今回のように「痛みが取りきれず増量が必要だが、すでに眠気も強い状況」では、さらなる増量によって、過量投与による鎮静や呼吸抑制に繋がる危険性が高くなるかもしれない。

オピオイド鎮痛薬はきわめて効果が高く、適切に使用すれば多くの場合で副作用も許容範囲内にコントロールできる。しかしながら、オピオイド鎮痛薬は「万能な鎮痛薬」ではなく、やはり単独では臨床の限界がある。他の鎮痛薬、とくにNSAIDsを適切に組み合わせていくことで、より満足度の高い「安全で効果の高い痛みコントロール」を提供することができるので、患者に合わせて、上手に鎮痛薬を使い分けたり組み合わせていこう。

文 献

- 1) Mercadante S Fulfaro F, Casuccio A: A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer* 38: 1358-1363, 2002
- 2) Mercadante S et al: Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 14: 15-20, 1997
- 3) Stockler M: Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 22: 3389-3394, 2004
- 4) Israel FJ et al: Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 39: 548-554, 2010

CASE

8

制吐薬を服用しても、 嘔気・嘔吐が治まらない!?

CASE

胃がん術後、肝転移による右季肋部痛に対してオキシコドン[®](オキシコドン)20 mg/日、1日2回、ロキソニン[®](ロキソプロフェンナトリウム水和物)60 mg、3錠/日、1日3回、ノバミン[®](プロクロルペラジン)5 mg、3錠/日、1日3回を1週間内服していた患者さんが、嘔気・嘔吐が治まらないため外来受診してきました。嘔気のため、食事はほとんど食べられませんが、嘔吐は1日1回程度ということでした。ノバミン[®]を使っても続く嘔気に対して、どのように対応すれば良いのでしょうか？



Q

あなたならどうする？

- A フェンタニル貼付剤に変更する。
- B 嘔気・嘔吐の原因を検索しながら、ノバミン[®]とは異なる作用機序の制吐薬に変更する。
- C オピオイドによる嘔気と考えて、耐性ができるまでもう少し我慢してもらう。

このケースを解くためのエビデンス

各国のガイドラインではオピオイド使用中の嘔気・嘔吐に対しては、まずオピオイド以外の嘔気・嘔吐の原因を除外することが推奨されている。また、オピオイドによる嘔気・嘔吐に対する制吐薬の効果を示す質の高い臨床研究はほとんどない。

最近ではドパミン受容体拮抗薬、消化管蠕動亢進薬、抗ヒスタミン薬が効かない場合に、オランザピン、リスベリドンなどの非定形抗精神病薬やクロルプロマジン塩酸塩などのフェノチアジン系抗精神病薬、またはセロトニン拮抗薬が有効であるという報告がみられるが、いずれも少人数を対象とした研究や症例報告であり、今のところ「困ったときにはこのように対処する」というような確立された治療は存在しない。

また、オピオイドローテーションが嘔気・嘔吐を改善する可能性があるという研究も報告されているが、質の高い臨床研究はなく、断定的なことはいえない。