

Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute; Keiko Ueda: Department of Palliative Care, Keiyukai Sapporo Hospital; Megumi Umeda: Palliative Care Partners Co.,Ltd.; Iwao Osaka: Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center; Masahiro Osawa: Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; Misato Ohata: Department of Nursing, St.Luke's International Hospital; Rie Ogasawara: Department of Nursing, Yokohama City Minato Red Cross Hospital; Yoshiaki Okamoto: Faculty of Clinical Pharmacy Research and Education/Pharmaceutical Research Center, Osaka University graduate school of pharmaceutical sciences; Teruo Okutsu: Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center; Yukako Okude: Department of Nursing, Juntendo University Hospital; Hajime Kagaya: Department of Pharmacy, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital; Ikuko Kazama: Department of Nursing, International University of Health and Welfare Mita Hospital; Shiro Katayama: Department of Pharmacy, Nippon Medical School Hospital; Megumi Kato: Department of Nursing, Japanese Red Cross Musashino Hospital; Kanako Kawachi: Department of Nursing, The Cancer Institute Hospital Of JFCR; Mikiko Kawamura: School of Nursing and Social Services, Health Sciences University of Hokkaido; Hiroya Kinoshita: Department of Palliative Medicine and Psycho-oncology, National Cancer Center Hospital East; Naoko Kuzumaki: Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; Naoko Kudo: National Cancer Center Research Institute; Hideya Kokubun: Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital; Keiko Kojima: Department of Anesthesiology, Jikei University Hospital; Hiroyuki Kohara: Department of Palliative Care, Hiroshima Prefectural Hospital; Sachiko Komiya: Department of Pharmacy, Yokohama City University Hospital; Hiroshi Koyama: Department of Education, National Hospital Organization Kyoto Medical Center; Fumiko Koyama: Department of Nursing, Kinki University Hospital; Tetsuya Sakai: Department of Anesthesiology, Nagasaki University School of Medicine; Atsuko Sakamoto: Department of Nursing, Kyorin University Hospital; Masaki Sakamoto: Department of Palliative Care, Nagoya City University Hospital; Satomi Sasaki: Midori Medical Clinic; Motohiko Sano: Department of Pharmacy Services, Saitama Medical University Saitama Medical Center; Mitsuru Shiokawa: Department of Pharmacy, St.Luke's International Hospital; Satoru Shikata: Department of Surgery, Soseikai General Hospital; Hideki Shishido: Shishido Internal Medicine Clinic; Michihiro Shino: Department of Pharmacy, Shizuoka Cancer Center; Akiko Shinohara: Department of Palliative Medicine, Teikyo University Hospital; Wakako Shimizu: Department of Radiation Oncology, kimitsu Chuo Hospital; Yutaka Shirahige: Shirahige Clinic; Fumiko Shinkai: Department of Nursing, Aichi Cancer Center; Takuya Shinjo: Palliative Care Unit, Shakaihoken Kobe Central Hospital; Akihiko Suga: Department of Palliative Medicine, Shizuoka Saiseikai

General Hospital; Tsutomu Suzuki: Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; Hisamitsu Takase: Department of Pharmacy, Fukuoka University Hospital; Shin'ya Takada: Department of Pharmacy, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center; Masafumi Takada: Department of Anesthesiology, Nagasaki University Hospital; Chizuko Takigawa: Department of Palliative Care, KKR Sapporo Medical Center; Yoshiko Taguchi: Department of Nursing, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases; Keiko Tanaka: Department of Palliative Care, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital; Misuzu Cho: Department of Palliative Care, St.Luke's International Hospital; Kenkichi Tsuruga: Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine; Shiro Tomiyasu: Department of Anesthesiology/Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital; Takayuki Nakagawa: Department of Molecular Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University; Mari Nakanishi: Nursing Home and Research Center, LLP Expert Home Nursing Systems Japan; Minoru Narita: Department of Pharmacology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; Hiroaki Nishioka: Department of General Internal Medicine, Nagoya Memorial Hospital; Seiichi Nose: Department of Pharmacy, Nagasaki University Hospital; Jun Hamano: Yamato Clinic; Akitoshi Hayashi: Department of Palliative Care, St.Luke's International Hospital; Eriko Hayashi: Department of Nursing, Fujisawa Shounandai Hospital; Takayuki Hisanaga: Department of Palliative Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital; Ko Hisahara: Palliative Care Team, Teine Keijinkai Hospital; Seiji Bito: Division of Clinical Epidemiology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center; Kayo Hirooka: Research Center for Development of Nursing Practice, St.Luke's College of Nursing; Misako Fukawa: Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital; Minoru Hojo: Department of Anesthesiology/Palliative Care Team, Nagasaki University Hospital; Toyoshi Hosokawa: Department of Pain Management and Palliative Care Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine; Osamu Hosoya: Department of Pharmaceutics, Josai University Faculty of Pharmaceutical Sciences; Akiko Honda: Research Center for Development of Nursing Practice, St.Luke's College of Nursing; Naomi Maehori: Lemon Pharmacy, Leben plan Co.,Ltd. Mikatahara Branch; Suguru Matsuzaka: Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases/Palliative Care Team, Teine Keijinkai Hospital; Yoichi Matsuda: Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Osaka University graduate School of Medicine; Naoko Matsumoto: Library of St.Luke's College of Nursing; Yoshihisa Matsumoto: Department of Palliative Medicine and Psycho-oncology, National Cancer Center Hospital East; Saori Miura: Department of Nursing, Keio University Hospital; Satoshi Murakami: Department of Palliative Medicine/Psycho-oncology Division, National

Cancer Center; Hiroaki Murata: Department of Anesthesiology, Nagasaki University School of Medicine; Toshikazu Moriwaki: Department of Gastroenterology, University of Tsukuba; Suzu Yae: Palliative Care Team, Cancer Center, Juntendo University; Keisuke Yamaguchi: Department of Anesthesiology and Pain Clinic, Juntendo University School of Medicine; Takashi Yamaguchi: Department of Palliative Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital; Ryo Yamamoto: Department of General Medicine/Palliative Care Team, Saku Central Hospital; Mayu Yunokawa: Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute; Kinomi Yomiya: Department of Palliative Care, Saitama Cancer Center; Emi Ryu: Department of Pharmacy/Palliative Care Team, Nagasaki University Hospital; Hiroaki Watanabe: Department of Palliative Medicine, Shizuoka Cancer Center; Mari Watanabe: Regional Medical Liaison Office, Kanagawa Cancer Center; Keiko Iino: Department of Adult Nursing, National college of

Nursing; Hirohisa Kato: Department of Drug Information, School of Pharmacy, Showa University; Shohei Kawagoe: Aozora Clinic; Yoshiyuki Kizawa: Institute of Clinical Medicine, Graduate School Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba; Naohito Shimoyama: Department of Palliative Medicine/Psycho-oncology Division, National Cancer Center East; Masashi Chatani: Department of Radiation, Osaka Rosai Hospital; Satoru Tsuneto: Department of Palliative Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University; Yasuo Nakajima: Department of Radiology, St.Marianna University School of Medicine; Takeo Nakayama: Department of Health Informatics, Kyoto University; Masaru Narabayashi: Department of Palliative Medicine, Saitama Medical University International Medical Center; Taketo Mukaiyama: Department of Cancer Palliative Care, The Cancer Institute Hospital Of Japanese Foundation for Cancer Research; Kazushige Murakawa: Department of Pain Medicine, Hyogo College of Medicine.

Persisting pain in children package:
WHO guidelines on the pharmacological treatment of
persisting pain in children with medical illnesses

WHOガイドライン

病態に起因した 小児の持続性の痛みの 薬による治療

世界保健機関 編

監訳 武田文和 元・埼玉県立がんセンター総長

金原出版株式会社

WHOガイドライン 病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療

世界保健機関
監訳 武田文和 編



9784307170666

ISBN978-4-307-17066-6
C3047 ¥3500E

定価(本体3,500円+税)



1923047035004

本パッケージ内容

1. WHOガイドライン：病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療
付録 投与量一覧カード（小児における鎮痛薬の投与開始量）
付録 待合室の壁貼付用ポスター
2. 副冊子 医師・看護師向け
3. 副冊子 薬剤師向け
4. 副冊子 政策立案者向け



監 訳

武田 文和 元・埼玉県立がんセンター総長

訳 (五十音順)

- 石田 有紀 メディカルケアプランニング代表 (薬剤師, 社会福祉士)
- 卯木 次郎 関東脳神経外科病院付属神経病理研究所長
- 沖崎 歩 国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発分野 (薬剤師)
- 加賀谷 肇 明治薬科大学臨床薬理学教室教授
- 金子安比古 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所総括参与
- 鈴木 勉 星薬科大学薬品毒性学教授
- 鈴木 雅美 国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野研究員 (薬剤師)
- 高橋美賀子 聖路加国際病院がん看護専門看護師
- 武田 文和 元・埼玉県立がんセンター総長
- 鳥越 一宏 国立がん研究センター中央病院薬剤部 (薬剤師)
- 平田 美佳 聖路加国際病院小児看護専門看護師
- 的場 元弘 国立がん研究センター中央病院緩和医療科長

目 次

監訳者序	3
謝 辞	10
協力支援組織	10
略語の解説	11
用語の解説	12
実践的なまとめ	14
臨床への勧告および政策上の勧告	14
研究指針	14
本ガイドラインの読者へのガイド	15
いとぐち	17
第1章 小児における痛みの分類	20
1.1 痛みの分類：いとぐち	21
1.2 痛みの分類	22
1.2.1 病態生理学的分類	22
1.2.2 痛みの持続期間に基づく分類	24
1.2.3 病因論に基づく分類	26
1.2.4 解剖学的分類	26
1.3 特定の疾患に関連した痛みの原因と分類	26
1.3.1 HIV感染小児およびエイズ発症小児に生じる痛みの原因と分類	26
1.3.2 がん (悪性腫瘍) の小児に生じる痛みの原因と分類	28
1.3.3 鎌状赤血球症の小児に生じる痛みの原因と分類	28
第2章 小児における持続性の痛みの診断・評価	30
2.1 臨床的診断法：痛みの経過の聴取と理学的診察	31
2.2 小児による痛みの表現と痛みの診断・適切な評価方法	33
2.3 痛みの記録、文書化：痛み測定手段の活用	35
2.4 臨床実践において使用する痛み測定手段基準の確立と選択法	37
2.5 持続性の痛みのある小児の他のパラメーターを用いての評価	38
2.6 小児の持続性の痛みの診断・評価への挑戦の克服	39

第3章 薬による痛み治療の基本戦略	41
患者の立場に立った医療担当者の治療ガイドライン	
3.1 薬による痛み治療の基本原則	42
3.2 二段階除痛ラダーを用いた治療戦略	42
3.2.1 第一段階：軽度の痛みの治療	43
3.2.2 第二段階：中等度から高度の痛みの治療	43
3.2.3 二段階除痛ラダー方式の考察	44
3.3 時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を反復投与する	45
3.4 至適な経路による鎮痛薬の投与	45
3.5 それぞれの小児に適した投与量に調整しての痛み治療（テーラーメイドの治療）	45
3.5.1 非オピオイド鎮痛薬	45
3.5.2 オピオイド鎮痛薬	46
3.6 痛みの治療に不可欠な強オピオイド鎮痛薬	48
3.7 強オピオイド鎮痛薬の選択方針	49
3.8 経口モルヒネの速放製剤と徐放製剤	50
3.9 オピオイド・スイッチング（オピオイド鎮痛薬の切り替え）	51
3.10 投与経路	53
3.11 突出痛の治療	54
3.12 耐性、薬の中止、依存	54
3.13 オピオイド鎮痛薬の過量投与	55
3.14 鎮痛補助薬	55
3.14.1 コルチコステロイド	56
3.14.2 骨の痛み	56
3.14.3 神経障害性の痛み	56
3.14.4 筋攣縮・筋痙攣に伴って起こる痛み	58
3.15 研究指針	58
第4章 保健医療機関網における痛み治療へのアクセス改善を目指して	59
4.1 健康の権利、除去可能な痛みから解放される権利	60
4.2 オピオイド鎮痛薬に関する国際的な規制	60
4.3 国による痛みからの解放に向けた政策の広がり	61
4.4 国の制度としての痛みからの解放への財政支出	61
4.5 痛みからの解放のために必要なこと	62
4.6 痛み治療による資源の救済	63
4.7 痛み治療の守備範囲	64
4.8 痛み治療の人的資源	64
4.9 利用可能とすべき痛み治療法	65

アネックス（付属文書）1 薬理学的プロフィール	67
A1.1 フェンタニール	68
A1.2 ヒドロモルホン（本邦未導入）	72
A1.3 イブプロフェン	74
A1.4 メサドン	76
A1.5 モルヒネ	80
A1.6 ナロキソン	83
A1.7 オキシコドン	85
A1.8 アセトアミノフェン	87
アネックス（付属文書）2 臨床への勧告の背景	89
A2.1 本ガイドライン開発の経過	90
A2.2 薬による痛みの治療（薬理学的介入）	91
A2.2.1 二段階除痛ラダーか？ 三段階除痛ラダーか？	91
A2.2.2 アセトアミノフェンと非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	93
A2.2.3 痛み治療の基本薬である強オピオイド鎮痛薬	94
A2.2.4 強オピオイド鎮痛薬の選択方針	96
A2.2.5 モルヒネ徐放製剤か？ モルヒネ速放製剤か？	97
A2.2.6 オピオイド・ローテーションとオピオイド・スイッチング	99
A2.2.7 投与経路	100
A2.2.8 突出痛	102
A2.2.9 鎮痛補助薬：コルチコステロイド	103
A2.2.10 骨の痛みに対する鎮痛補助薬：ビスホスホネート	104
A2.2.11 神経障害性の痛みに対する鎮痛補助薬：抗うつ薬	104
A2.2.12 神経障害性の痛みに対する鎮痛補助薬：抗けいれん薬	105
A2.2.13 神経障害性の痛みに対する鎮痛補助薬：ケタミン	106
A2.2.14 神経障害性の痛みに対する鎮痛補助薬：局所麻酔薬	107
A2.2.15 筋攣縮・筋痙攣に伴って起こる痛みに対する鎮痛補助薬： ベンゾジアゼピン系薬とバクロフェン	108
A2.3 薬以外の治療法（非薬理学的介入法）	108
アネックス（付属文書）3 保健医療機関網への勧告の背景	109
アネックス（付属文書）4 エビデンスの検索と評価	112
A4.1 GRADE システムのプロフィール	113
A4.2 保健医療機関網に対する勧告について検索した試験研究	132
A4.3 エビデンス検索過程の第三段階（GRADE システム）で検索された研究	134

アネックス（付属文書）5 研究指針	137
アネックス（付属文書）6 オピオイド鎮痛薬と国際条約	140
A6.1 国連の薬に関する諸条約とその執行組織	141
A6.2 「麻薬に関する単一条約」とオピオイド鎮痛薬	141
A6.3 薬の不正使用と患者による需要	142
A6.4 薬の規制に関する国際条約と国の規制担当当局	143
A6.5 条約が要求している国によるオピオイド鎮痛薬の需要量の見積もり制度	143
A6.6 国による需要量見積もりの重要性	144
A6.7 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の国内での製造	144
A6.8 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の輸出入システム	145
A6.9 輸出入許可証および確認書の必要事項	145
A6.10 輸出、輸入後に続く報告およびオピオイド鎮痛薬（麻薬）の消費量の報告システム	147
A6.11 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の流通	147
A6.12 オピオイド鎮痛薬（麻薬）の処方と調剤についての一般的必要事項	147
アネックス（付属文書）7 本ガイドラインの作成・編集に関与した人々のリスト	149
A7.1 本ガイドライン作成グループ	150
A7.2 その他の貢献者	151
A7.3 利益相反に関する事項	152
基本原則と勧告のまとめ	155
文献	157
索引	164

第3章

薬による痛み治療の 基本戦略

患者の立場に立った医療担当者用の 治療ガイドライン

本章に述べられている薬による治療戦略は、WHO ガイドライン作成グループの勧告に基づき、医療担当者と政策立案者に、病態に起因した小児の持続性の痛みの薬による治療についての指針を示すものである。本ガイドラインは薬による治療についてのものであるが、包括的アプローチの一部として薬以外の治療法にも触れている。臨床への勧告（エビデンスの質、リスクと利益の比率、有用性、妥当性、実効性、コスト、政策、研究指針）を作成する際の委員会による考察は、アネックス（付属文書）2「臨床への勧告の背景」に記載してある。GRADE システムによるアプローチによったそれぞれの勧告のエビデンスについての考察は、アネックス（付属文書）4「エビデンスの検索と評価」に記載した。

基本原則

最適な痛みの治療には、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬および薬以外の治療法による戦略的なアプローチが必要である。このような包括的アプローチは、資源に制約のある地域においても実施可能である。

3.1 薬による痛み治療の基本原則

鎮痛薬の正しい使用が、病態に起因した小児の持続性の痛みの大多数を除去する。鎮痛薬の正しい使用は、鍵となる次のような考え方に基づいて行う：

- 二段階除痛ラダー（階段図）の考え方を守る (by the ladder)
- 時刻を決めて規則正しく薬を反復投与する (by the clock)
- 適切な投与経路である経口投与を用いる (by mouth)
- それぞれの小児に適合する個別的な量を用いる (by the individual)

4 つのうち 3 つの原則は 1986 年の WHO 方式がん疼痛治療法の三段階除痛ラダーが示す「定時投与 (by the clock)」、*「経口投与 (by mouth)」*、*「患者ごとの投与量 (by the individual)」*として公表されているが、本ガイドラインの発刊により、小児に対しては三段階除痛ラダーではなく、二段階除痛ラダーを採用するようになった²⁹。

3.2 二段階除痛ラダーを用いた治療戦略

勧告

1. 病態に起因した小児の持続性の痛みの強さに応じ、二段階除痛ラダーによって鎮痛薬を選択して投与する。
強い勧告、エビデンスの質は未だ非常に低い

小児において安全に使用できる鎮痛薬は限られているが、二段階除痛ラダーを用いれば適切な除痛をもた

らすことが可能である。この二段階除痛ラダーに従って、小児の痛みの強さに応じて鎮痛薬を選択する：小児の痛みが軽度であると診断・評価されれば、選択肢としてアセトアミノフェンとイブプロフェンが考慮されるべきであり、小児の痛みが中等度から高度であると診断・評価されれば、第二段階の強オピオイド鎮痛薬が選択されるべきである。

3.2.1 第一段階：軽度の痛みの治療

勧告

- アセトアミノフェンまたはイブプロフェンが第一段階の選択薬（軽度の痛みを用いる鎮痛薬）である。本ガイドラインでは、アセトアミノフェンとイブプロフェンのうち、どちらか一方を優先して選択するようには勧告していない。両者は共に等しく位置付けられる鎮痛薬である。
- 第一段階の鎮痛薬としてアセトアミノフェンとイブプロフェンを共に使用可能な状態にしておく。

強い勧告、エビデンスの質は低い

生後3カ月以上の小児では、経口製剤を服用でき、軽度の痛みの場合にはアセトアミノフェンまたはイブプロフェンが選択肢である。生後3カ月未満の小児では、アセトアミノフェンのみが選択肢である。

イブプロフェン以外の他の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、小児においてイブプロフェンの代替薬として推奨されるための有用性および安全性について十分な研究が行われていない。急性の痛みに対するイブプロフェンとアセトアミノフェンの鎮痛効果を比較したエビデンスがあるが、持続性の痛みに対する長期的投与の安全性についてのエビデンスが欠如しており、エビデンスは質が低いと考えられている。アセトアミノフェンとイブプロフェンは、いずれも毒性をもたらす可能性がある：イブプロフェンや他のNSAIDsには腎機能障害と胃腸障害、および出血を生じる可能性があり、アセトアミノフェンでは過量投与による肝毒性のリスクがある。

2つの薬とも小児の軽度の痛みの治療用の第一段階の薬であり、必要時にいつでも使えるようにしておく必要がある。これらの薬はシロップ剤などの小児に適した剤形が広く入手可能であり、比較的安価である。しかし、小児に合った分割可能な固形経口製剤はなく、この開発が優先されるべきである。分割可能な口腔内崩壊錠であれば、医療担当者や介護担当者による投薬が容易になり、少量の水で服薬でき、従来の製剤より正確な投与量が設定できるので、小児の痛みの治療において使いやすくなるであろう。

3.2.2 第二段階：中等度から高度の痛みの治療

病態に起因した小児の痛みの強さが中等度から高度と診断・評価された場合、強オピオイド鎮痛薬の投与が適応である。モルヒネは第二段階の強オピオイド鎮痛薬の第一選択薬であるが、許容できない副作用が認められる場合に備えて、他の強オピオイド鎮痛薬について検討し、実際に使用できるようにしておくべきである。第一段階を飛び越して強オピオイド鎮痛薬を投与するかどうかは、小児の痛みの強さについての臨床的な判断により、痛みによって生じている生活の障害、痛みの原因、予後その他の側面について慎重に検討すべきである。モルヒネおよび他の強オピオイド鎮痛薬の使い方についてのガイダンスは、第3章の3.6～3.13とアネックス（付属文書）1に示されている。

1

2

3

4

3.2.3 二段階除痛ラダー方式の考察

二段階除痛ラダーは、1986年にWHOより発表された三段階除痛ラダーに比べて、病態に起因した小児の持続性の痛みに対する薬物治療の戦略的效果がまさっている。過去の三段階除痛ラダーでは、軽度から中等度の強さの痛みに対する弱オピオイド鎮痛薬のコデインの使用を挙げているが、二段階除痛ラダーでは、少量の強オピオイド鎮痛薬をコデインの代わりに使用するよう指示している。

小児領域では強オピオイド鎮痛薬を用いるほうが中等度の力価の弱オピオイド鎮痛薬を用いるよりも有用性が高い（コデインについてはBox 3.1を参照）。また、小児に対するコデインやトラマドールの不安定な反応と比較した場合、強オピオイド鎮痛薬による副作用のリスクは許容できると考えられる。

しかし、小児の持続性の痛みの治療におけるトラマドールや中等度の力価の弱オピオイド鎮痛薬の安全性および有用性に関する新しいデータが明らかになれば、二段階の治療戦略が見直される機会が到来するであろう。

Box 3.1 小児の痛み治療から除外された鎮痛薬

コデイン

コデインは「弱」オピオイド鎮痛薬であり、広く入手可能で、中等度の強さの痛みの治療に推奨されていた。しかし現段階では、生体内変化にかかわる遺伝子の違いによって安全性と効果の問題が生じることが広く知られるようになった。コデインはプロドラッグであり、薬物代謝酵素CYP2D6により活性代謝物のモルヒネに転換される。したがってプロドラッグの効果は、活性代謝物の量に依存する。プロドラッグの生体内変化に関与する代謝酵素の多様性によって、個体間、人種間での活性代謝物への変換率や血中濃度に大きな差を生じる可能性がある。胎児では、CYP2D6の活性は認められないが、成人の1%未満である。CYP2D6の活性は出生後に増加するが、5歳未満の小児では成人の25%に満たないと予想される。結果として、コデインの鎮痛効果は新生児や乳児において（非常に）低いか認められないのである。

さらに、コデインの代謝能が低い割合は1%から30%までと人種によって異なり、結果として、小児を含む多くの患者で鎮痛効果が期待できない⁶⁹。これに対して、コデインの代謝が亢進している個体では、コデインからモルヒネへの変換が高率に生じ、深刻なオピオイド鎮痛薬の毒性が生じる危険性がある⁶⁹。

他の中等度の鎮痛力価のオピオイド鎮痛薬の不十分なデータ

トラマドールは、中等度の強さの痛みの治療に用いられるオピオイド鎮痛薬である。しかし、小児に対する有効性および安全性を比較検討したエビデンスは現段階までに得られていない。さらに、トラマドールはいくつかの国々で小児に対する使用が認められていない。トラマドールおよび他の中等度の力価のオピオイド鎮痛薬については、さらに多くの研究が必要である。

3.3 時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を反復投与する

基本原則

持続性の痛みには、時刻を決めて鎮痛薬を規則正しく投与し（頓用的な投与ではない）、他方では副作用の出現を監視すべきである。

持続する痛みには、時刻を決めて鎮痛薬を規則正しく投与すべきであり、痛みの訴えがあるときのみの特用的な投与ではない。小児の持続性の痛みには、一定の時間間隔で鎮痛薬を投与し、間欠的な痛みや突出痛がある場合には臨時追加量（レスキュー・ドース）を投与する。突出痛の治療に対するガイダンスは、本章の3.11「突出痛の治療」に記載されている。

3.4 至適な経路による鎮痛薬の投与

小児への鎮痛薬投与は、最も簡便で、最も効果的で、痛みを伴わない経路から投与すべきである。つまり経口製剤を用いることが最も簡単で、最も安価な投与方法である。経口投与の可否は臨床的な判断が基本となり、経口投与が不能となった場合には、静脈内注射（IV）、皮下注射（SC）、直腸内投与、経皮的投与などの非経口投与を考慮するが、その選択は患者の希望に沿って決めるべきである。痛みを伴う筋肉内注射は、小児では回避する。直腸内投与にはアセトアミノフェンとモルヒネに坐剤があるが、いずれも生物学的利用率が不安定であり、実施に制約がある⁷⁰。経口投与（内服）以外の投与経路の選択は、臨床場面の状況に左右される。第二段階のオピオイド鎮痛薬の投与経路の説明は本章の3.10「投与経路」に記載されている。

3.5 それぞれの小児に適した投与量に調整しての痛み治療（テーラーメイドの治療）

基本原則

それぞれの小児に適した投与量に調整しての痛み治療（テーラーメイドの治療）を行うべきである。すなわち、オピオイド鎮痛薬はそれぞれの患者の痛みが消える量へと調整しながら投与すべきである。

オピオイド鎮痛薬は、それぞれの患者で適切な鎮痛が得られる量へと増減調整すべきであり、そのため、小児に投与した鎮痛薬への反応を観察しながら、痛みが消える至適な投与量になるまで、増量（ときには減量）調整すべきである。どのような場合であっても、オピオイド鎮痛薬の至適投与量を予測することができない。至適投与量とは、最良の鎮痛（できる限り痛みがないこと）の達成と患者が受け入れられる程度の副作用の出現ですむ量であり、患者と医療担当者が共にそう受け止められる成果が得られる量である。

3.5.1 非オピオイド鎮痛薬

アセトアミノフェンとイブプロフェン（または他のNSAIDs）は、重篤な毒性を避けるために小児の年齢および体重に基づく投与方法と投与量を使用するよう限定すべきである。表3.1ならびにアネックス（付属文書）1「薬

1

2

3

4

表 3.1 新生児、乳児、小児に使用する非オピオイド鎮痛薬

薬	投与量（経口投与）			
	新生児 生後0～29日	乳児 生後30日～3カ月	生後3～12カ月の乳児 または 1～12歳の小児	1日最大投与量
アセトアミノフェン	1回5～10mg/kg 6～8時間ごと ^{a)}	1回10mg/kg 4～6時間ごと ^{a)}	1回10～15mg/kg 4～6時間ごと ^{a), b)}	新生児、乳児、小児： 1日4回まで
イブプロフェン			1回5～10mg/kg 6～8時間ごと	小児： 40mg/kg/日

- a) 栄養不良、低栄養摂取状態の小児は、グルタチオン解毒酵素の減少が原因で、標準投与量では毒性の影響を受けやすい。
- b) 1回あたりの最大投与量 1g まで。

理学的プロフィール」を参照されたい。

小児のアセトアミノフェンやイブプロフェンの代謝に影響を及ぼす状況、例えば、栄養不良、低栄養摂取状態、併用薬などについても考慮すべきである。

3.5.2 オピオイド鎮痛薬

最良の鎮痛（できる限り痛みがないこと）の達成と患者が受け入れられる程度の副作用の出現ですむように、モルヒネをはじめとする強オピオイド鎮痛薬は、至適投与量まで徐々に増量調整する必要がある。アセトアミノフェンやNSAIDsと異なり、オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果には有効限界（天井効果）がなく、投与量には上限が決められていない。至適投与量とはそれぞれの小児に対して十分な鎮痛（除痛）をもたらす投与量である。十分な鎮痛を得るための投与量設定の目標は、少なくとも定時投与の次回分投与時刻前に小児が痛みを経験しないですむための最少投与量である。この目標を達成する最善の方法は、小児の痛みの改善状況を繰り返し観察し、それに合わせて鎮痛薬の投与量を増減調整していくことである。

効果的に痛みを除去するオピオイド鎮痛薬の投与量は、それぞれの小児による差が極大であり、また、同じ小児でも時期によって大きく異なることがある。したがって、小児の痛みの強さの診断・評価に基づいて投与量を調整すべきである。一部の小児では除痛に大量のオピオイド鎮痛薬が頻回に必要なことになる。この時の投与量が適切な量と見なされるためには、副作用が最小限であるか、他の薬の併用で副作用が防止できている必要がある。小児に耐え難い副作用として嘔気、嘔吐、鎮静あるいは錯乱などの副作用がみられる場合には、他のオピオイド鎮痛薬への切り替えが試みられるべきである。

オピオイド鎮痛薬の投与開始量を表3.2～3.4に示す。この情報はアネックス（付属文書）1「薬理学的プロフィール」から引用したもので、そこには多くの詳細情報が提示されている。表3.2～3.4の投与量の表に従って開始した後は、投与量はそれぞれの患者に有効である投与量へと増量する。防止しきれない副作用によって妨げられない限り、十分な鎮痛（除痛）が得られる量まで順次、上限なしに増量調整していく。通院患者での1回の増量は投与開始後24時間で最大50%までとする。経験豊富な医師であれば、小児を注意深い

表 3.2 オピオイドナীবな(オピオイド鎮痛薬の使用既往のない) 新生児に対するオピオイド鎮痛薬の投与開始量

薬	投与経路	投与開始量
モルヒネ	静脈内注射 ^{a)}	25~50 μ g/kg 6時間ごと
	皮下注射	
	持続静脈内注入	開始量 ^{a)} 25~50 μ g/kg, 維持には5~10 μ g/kg/時間
フェンタニル	静脈内注射 ^{b)}	1~2 μ g/kg 2~4時間ごと ^{c)}
	持続静脈内注入 ^{b)}	開始量 ^{c)} 1~2 μ g/kg, 維持には0.5~1 μ g/kg/時間

- a) モルヒネの静脈内注射は、少なくとも5分以上かけてゆっくり注入する。
 b) 新生児に対する静脈内注射量は急性の痛みの治療および鎮静目的の投与方法に基づく。人工呼吸管理が行われていない新生児には、これより少ない量とする。
 c) フェンタニルの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する。(訳注: μ g と mg を混同しないこと)

表 3.3 オピオイドナীবな(オピオイド鎮痛薬の使用既往のない) 乳児(生後1~12カ月)に対するオピオイド鎮痛薬の投与開始量

薬	投与経路	投与開始量
モルヒネ	経口投与(速放製剤)	80~200 μ g/kg 4時間ごと
	静脈内注射 ^{a)}	1~6カ月:100 μ g/kg 6時間ごと
	皮下注射	6~12カ月:100 μ g/kg 4時間ごと(最大2.5mg/回)
	持続静脈内注入 ^{a)}	1~6カ月:開始量50 μ g/kg, 維持には10~30 μ g/kg/時間 6~12カ月:開始量100~200 μ g/kg, 維持には20~30 μ g/kg/時間
フェンタニル ^{b)}	静脈内注射	1~3カ月:10 μ g/kg/時間 3~12カ月:20 μ g/kg/時間
	持続静脈内注入	1~2 μ g/kg 2~4時間ごと ^{c)} 開始量1~2 μ g/kg ^{c)} , 維持には0.5~1 μ g/kg/時間
オキシコドン	経口投与(速放製剤)	50~125 μ g/kg 4時間ごと

- a) モルヒネの静脈内注射は、少なくとも5分以上かけてゆっくり注入する。
 b) 乳児に対するフェンタニルの静脈内投与量は急性の痛みの治療および鎮静目的の投与方法に基づく。
 c) フェンタニルの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する。(訳注: μ g と mg を混同しないこと)

監視下において100%まで増量することが可能である。1mg = 1,000 μ g (マイクログラム) であることに注意のこと。

オピオイド鎮痛薬の長期的な使用は通常便秘を伴うので、大腸刺激性の緩下薬および軟便薬を組み合わせて予防的に投与すべきである。

1

2

3

4

表 3.4 オピオイドナীবな(オピオイド鎮痛薬の使用既往のない) 小児(1~12歳)に対するオピオイド鎮痛薬の投与開始量

薬	投与経路	投与開始量
モルヒネ	経口投与(速放製剤)	1~2歳:200~400 μ g/kg 4時間ごと 2~12歳:200~500 μ g/kg 4時間ごと(最大5mg/回)
	経口投与(徐放製剤)	200~800 μ g/kg 12時間ごと
	静脈内注射 ^{a)}	1~2歳:100 μ g/kg 4時間ごと
	皮下注射	2~12歳:100~200 μ g/kg 4時間ごと(最大2.5mg/回)
	持続静脈内注入 持続皮下注入	開始量100~200 μ g/kg ^{a)} , 維持には20~30 μ g/kg/時間 20 μ g/kg/時間
フェンタニル	静脈内注射	1~2 μ g/kg ^{b)} , 30~60分ごとの反復投与
	持続静脈内注入	開始量1~2 μ g/kg ^{b)} , 維持には1 μ g/kg/時間
ヒドロモルホン ^{c)} (本邦未導入)	経口投与(速放製剤)	30~80 μ g/kg 3~4時間ごと(最大2mg/回)
	静脈内注射 ^{d)} または皮下注射	15 μ g/kg 3~6時間ごと
メサドン ^{e)}	経口投与(速放製剤) 静脈内注射 ^{f)} または皮下注射	100~200 μ g/kg 最初の2~3回は4時間ごと, 維持には6~12時間ごと(最大投与開始量は5mg/回) ^{g)}
オキシコドン	経口投与(速放製剤)	125~200 μ g/kg 4時間ごと(最大5mg/回)
	経口投与(徐放製剤)	5mg 12時間ごと

- a) モルヒネの静脈内注射は、少なくとも5分以上かけてゆっくり注入する。
 b) フェンタニルの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する。
 c) ヒドロモルホンは強オピオイド鎮痛薬であり、経口投与量と静脈内投与量には大きな差がある。投与経路を切り替える場合には、十分な注意が必要である。ヒドロモルホンを非経口投与から経口投与に切り替えるときには、非経口投与量(静脈内投与量)の最大5倍までに漸増する必要がある場合がある。
 d) ヒドロモルホンは、2~3分かけてゆっくり注入する。
 e) メサドンの薬物動態学上の複雑な特性および個体間の大きな差により、メサドンは使い慣れた医師が使用するべきである。
 f) メサドンは、他の強オピオイド鎮痛薬と同様に、初めに投与量の調整を行うべきである。メサドンの至適投与量が得られた2~3日後に、蓄積による有害事象を避けるため投与量を50%まで減量する必要がある。その後の増量は1週間またはそれ以上の間隔で行い、増量の幅は最大でも50%増にとどめる。
 g) メサドンの静脈内注射は、3~5分かけてゆっくり注入する(訳注:メサドンの注射剤は本邦未導入)。(訳注: μ g と mg を混同しないこと)

3.6 痛みの治療に不可欠な強オピオイド鎮痛薬

勧告
 4. 病態に起因した小児の中等度から高度の持続性の痛みから小児を解放するには、第二段階の強オピオイド鎮痛薬を用いて治療すべきと勧告する。
 強い勧告。エビデンスの質は低い