

設楽 絃平	したら こうへい	国立がん研究センター東病院消化管内科
柴田 大朗	しばた たろう	国立がん研究センター研究支援センター生物統計部
清水 千佳子	しみず ちかこ	国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科
白尾 國昭	しらおくにあき	大分大学医学部腫瘍・血液内科学
末永 光邦	すえなが みつくに	がん研有明病院消化器センター
鈴木 淳司	すずみや じゅんじ	島根大学医学部附属病院腫瘍センター
関 順彦	せきのぶひこ	帝京大学医学部腫瘍内科
瀬戸 貴司	せと たかし	国立病院機構九州がんセンター呼吸器科
高野 利実	たかの としみ	虎の門病院臨床腫瘍科
高橋 隆	たかはし たかし	名古屋大学大学院医学研究科分子腫瘍学分野
竹中 克斗	たけなか かつと	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学
田代 志門	たしろ しもん	昭和大学医学部研究推進室
田中 桂子	たなか けいこ	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
田仲 和宏	たなか かずひろ	大分大学医学部整形外科（人工関節学講座）
田中 竜平	たなかりゅうへい	埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター小児腫瘍科
谷川原 祐介	たにがわら ゆうすけ	慶應義塾大学医学部臨床薬理学
田原 栄俊	たはら ひでとし	広島大学大学院医歯薬保健学研究院基礎生命科学部門細胞分子生物学研究室
玉腰 暁子	たまこし あきこ	北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野
田村 和夫	たむら かずお	福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科学
塚崎 邦弘	つかさき くにひろ	国立がん研究センター東病院血液腫瘍科
辻 靖	つじ やすし	KKR 札幌医療センター斗南病院腫瘍内科
津田 均	つだ ひとし	防衛医科大学校病態病理学講座
土井 俊彦	どい としひこ	国立がん研究センター東病院消化管内科
長島 文夫	ながしま ふみお	杏林大学医学部内科学腫瘍科
成田 善孝	なりた よしたか	国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科
西尾 誠人	にしお まこと	がん研有明病院呼吸器内科
西野 善一	にしの よしかず	宮城県立がんセンターがん疫学・予防研究部
野口 耕司	のぐち こうじ	慶應義塾大学薬学部大学院薬学研究科化学療法学講座
萩原 弘一	はぎわら こういち	埼玉医科大学呼吸器内科
波多野 悦朗	はたの えつろう	京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科
東口 高志	ひがしぐち たかし	藤田保健衛生大学七葉サナトリウム
前田 嘉信	まえだ よしのぶ	岡山大学病院血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科
松岡 順治	まつおか じゅんじ	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科緩和医療学講座
松坂 方士	まつざか まさし	弘前大学大学院医学研究科地域がん疫学講座
松村 保広	まつむら やすひろ	国立がん研究センター東病院臨床開発センター
松村 到	まつむら いたる	近畿大学医学部血液・膠原病内科
丸山 大	まるやま だい	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科
光富 徹哉	みつとみ てつや	近畿大学医学部呼吸器外科部門
武藤 学	むとう まなぶ	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座
村川 康子	むらかわ やすこ	宮城県立がんセンター腫瘍内科
森 隆弘	もり たかひろ	東北大学大学院医学系研究科地域がん医療推進センター
柳澤 聖	やなぎさわ きよし	名古屋大学大学院医学研究科分子腫瘍学分野
矢野 聖二	やの せいじ	金沢大学附属病院がん高度先進治療センター
山口 研成	やまぐち けんせい	埼玉県立がんセンター消化器内科
山下 公太郎	やました こうたろう	大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座消化器外科
山本 昇	やまもと のぼる	国立がん研究センター中央病院先端医療科
湯浅 健	ゆあさ たけし	がん研有明病院泌尿器科
横田 知哉	よこた ともや	静岡県立静岡がんセンター消化器内科
吉田 輝彦	よしだ てるひこ	国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野

執筆者一覧 (執筆順)

石岡千加史	いしおか ちかし	東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野
河野隆志	こうの たかし	国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野
稲澤讓治	いなざわ じょうじ	東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム応用医学研究部門
大場雄介	おおば ゆうすけ	北海道大学大学院医学研究科細胞生理学分野
曾和義広	そわ よしひろ	京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学
富田章弘	とみだ あきひろ	がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部
鈴木拓	すずき ひろむ	札幌医科大学医学部分子生物学講座
根津悠	ねず ゆたか	国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野
落谷孝広	おちや たかひろ	国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野
二日充	ふたくち みつる	名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性分野
樋田京子	ひだきょうこ	北海道大学遺伝子病制御研究所血管生物学
佐谷秀行	さや ひでゆき	慶應義塾大学先端医科学研究所遺伝子制御研究部門
中山隆志	なかやまたかし	近畿大学薬学部化学療法学
向原徹	むこうはら とおる	神戸大学医学部附属病院腫瘍センター
洪泰浩	こう やすひろ	和歌山県立医科大学内科学第三講座
油谷浩幸	あぶらたに ひろゆき	東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス
上原一哉	つちばら かつや	国立がん研究センター先端医療開発センター
市川仁	いちかわ ひとし	国立がん研究センター研究所臨床ゲノム解析部門
植田幸嗣	うえだ こうじ	東京大学大学院新領域創成科学研究科ゲノムシステム医療科学研究分野
松浦正明	まつうら まさあき	帝京大学大学院公衆衛生学研究科
澤田典絵	さわだ のりえ	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター疫学研究部
岩崎基	いわさき もとき	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター疫学研究部
片野田耕太	かたのだ こうた	国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部
柴田亜希子	しばた あきこ	国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部
笹月静	ささづき しずか	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究部
濱島ちさと	はましま ちさと	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部
福田治彦	ふくだ はるひこ	国立がん研究センター研究支援センター/JCOG データセンター
柴田大朗	しばた たろう	国立がん研究センター研究支援センター生物統計部
中村健一	なかむら けんいち	国立がん研究センター研究支援センター/JCOG 運営事務局
武藤香織	むとう かおり	東京大学医科学研究所公共政策研究分野
山上麻衣子	たのうえ まいこ	東海大学法学部法律学科
磯部哲	いそべてつ	慶應義塾大学大学院法務研究科
草間真紀子	くさま まきこ	東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座
権葉茂樹	しいば しげき	厚生労働省大臣官房厚生科学課
白岩健	しろいわ たける	国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部
榮師神芳洋	やくしじん よしひろ	愛媛大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学
女屋博昭	おなや ひろあき	群馬県立がんセンター放射線診断部
滝沢耕平	たきざわ こうへい	静岡県立静岡がんセンター内視鏡科
笹田真滋	ささだ しんじ	国立がん研究センター中央病院内視鏡科
坂谷貴司	さかたに たかし	日本医科大学付属病院病理診断科
大塚和令	おおつか かずのり	宮城県立がんセンター腫瘍内科
福井忠久	ふくい ただひさ	山形大学医学部臨床腫瘍学講座
笹原由理子	ささはら ゆりこ	山形県立中央病院腫瘍内科
本間重紀	ほんま しげのり	北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 I
武富紹信	たけとみ あきのぶ	北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 I
永田靖	ながた やすし	広島大学大学院医歯薬保健学研究院放射線腫瘍学
竹内義人	たけうち よしと	京都府立医科大学放射線診断治療学
藤原豊	ふじわら ゆたか	国立がん研究センター中央病院呼吸器内科
豊嶋崇徳	てしま たかのり	北海道大学大学院医学研究科血液内科学
塩津行正	しおつ ゆきまさ	ギリアド・サイエンシズ株式会社
南博信	みなみ ひろのぶ	神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科
北川智余恵	きたがわ ちよえ	国立病院機構名古屋医療センター臨床腫瘍科

濱口 哲弥	はまぐち てつや	国立がん研究センター中央病院消化管内科
田中 勝	たなか まさる	順天堂大学医学部内科学血液学講座
宿谷 威仁	しゅくや たけひと	順天堂大学医学部呼吸器内科学講座
高橋 雅信	たかはし まさのぶ	東北大学病院腫瘍内科
高橋 信	たかはし しん	東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野
辻村 秀樹	つじむら ひでき	千葉県がんセンター外来化学療法科
山下 啓子	やました ひろこ	北海道大学病院乳腺外科
溝上 敦	みぞかみ あつし	金沢大学大学院医学系研究科集中治療分野 (泌尿器科学)
野坂 生郷	のさか きさと	国立国際医療研究センター臨床研究センター
内藤 陽一	ないとう よういち	国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科
加藤 俊介	かとう しゅんすけ	順天堂大学大学院医学研究科臨床腫瘍学
高野 利実	たかの としみ	虎の門病院臨床腫瘍科
丸山 大	まるやま だい	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科
田辺 裕子	たなべ ゆうこ	国立がん研究センター中央病院先端医療科 (早期・探索臨床研究センター)
間野 博行	まの ひろゆき	東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野
土井 俊彦	どい としひこ	国立がん研究センター東病院消化器内科
下山 達	しもやま たつ	がん・感染症センター都立駒込病院腫瘍内科
牟田 毅	むた つよし	国立病院機構九州病院血液・腫瘍内科
在田 修二	ありた しゅうじ	九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学
藤阪 保仁	ふじさか やすひと	大阪医科大学附属病院がんセンター
多林 孝之	たばやし たかゆき	埼玉医科大学総合医療センター血液内科
江崎 泰斗	えさき たいと	九州がんセンター臨床研究センター
原 文堅	はら ふみかた	四国がんセンター乳腺科・化学療法科
梅村 茂樹	うめむら しげき	国立がん研究センター東病院呼吸器内科
坂井 大介	さかい だいすけ	大阪大学大学院医学系研究科消化器癌先進化学療法開発学
角南 一貴	すなみ かずたか	国立病院機構岡山医療センター血液内科
大森 亨	おおもり とおる	昭和大学腫瘍分子生物学研究所
山口 佳之	やまぐち よしゆき	川崎医科大学臨床腫瘍学
醍醐弥太郎	だいが やたろう	滋賀医科大学臨床腫瘍学講座/東京大学医科学研究所抗体ワクチンセンター
藤原 俊義	ふじわら としよし	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学
岡野 晋	おかの すすむ	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科
赤松 弘朗	あかまつ ひろあき	和歌山県立医科大学内科学第三教室
駄賀 晴子	だが はるこ	大阪市立総合医療センター腫瘍内科
神田慎太郎	かんだ しんたろう	国立がん研究センター中央病院呼吸器内科
澤木 正孝	さわき まさたか	愛知県がんセンター中央病院乳腺科
佐治 重衡	さじ しげひら	福島県立医科大学腫瘍内科学講座
廣中 秀一	ひろなか しゅういち	千葉県がんセンター臨床試験推進部
中島 貴子	なかじま たかこ	聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座
谷口 浩也	たにくち ひろや	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部
澤木 明	さわき あきら	川崎医科大学臨床腫瘍学
森実 千種	もりざね ちぐさ	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
加藤 弥葉	かとう みな	愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR 部
井岡 達也	いおか たつや	大阪府立成人病センター検診部・消化器検診科
上野 誠	うえの まこと	神奈川県立がんセンター消化器内科
篠原 信雄	しのはら のぶお	北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科
西山 博之	にしやま ひろゆき	筑波大学医学医療系臨床医学域腎泌尿器外科学
原 勲	はら いさお	和歌山県立医科大学泌尿器科
米盛 勸	よねもり かん	国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科/国立がん研究センター先進医療評価室
西尾 真	にしお しん	久留米大学医学部産科婦人科学
原野 謙一	はらの けんいち	日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科
松本 光史	まつもと こうじ	兵庫県立がんセンター腫瘍内科
平賀 博明	ひらが ひろあき	国立病院機構北海道がんセンター腫瘍整形外科
松延 知哉	まつのぶ ともや	九州大学大学院医学研究院整形外科
公平 誠	こうだい らまこと	国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科
吉川 周佐	よしかわ しゅうすけ	静岡県立静岡がんセンター皮膚科

永根 基雄 ながね もとお
 清田 尚臣 きよた なおみ
 小川 淳 おがわ あつし
 田中 竜平 たなかりゅうへい
 吉野 正 よしのただし
 宮崎 泰司 みやざき やすし
 土橋 史明 どぼし のぶあき
 下田 和哉 しもだ かずや
 伊藤 薫樹 いたう しげき
 桐戸 敬太 きりと けいた
 石澤 賢一 いしざわ けんいち
 鈴木 達也 すずき たつや
 鶴見 寿 つるみ ひさし
 横山 雅大 よこやま まさひろ
 滝口 裕一 たきぐち ゆういち
 横内 浩 よこうち ひろし
 平島 詳典 ひらしま よしのり
 高橋 昌宏 たかはし まさひろ
 柴田 義宏 しばた よしひろ
 西森 久和 にしもり ひさかず
 薬師神公和 やくしじん きみかず
 武井 寛 たけい ひろし
 秋吉 高志 あきよしたかし
 箕 善行 かけひ よしゆき
 薄井 紀子 うすい のりこ
 磯部 威 いそべ たけし
 三嶋 裕子 みしま ゆうこ
 楠本 茂 くすもと しげる
 高橋 都 たかはし みやこ
 牧野 茂義 まきの しげよし
 矢野 友規 やの ともり
 田沼 明 たぬま あきら
 森田 達也 もりた たつや
 小原 弘之 こはら ひろゆき
 大島 彰 おおしま あきら
 山根 弘路 やまね ひろみち
 片山 英樹 かたやま ひでき
 南 大輔 みなみ だいすけ
 高松 泰 たかまつ やすし
 下平 秀樹 しもだいら ひでき
 堀 芽久美 ほりめぐみ
 津金昌一郎 つがね しょういちろう

杏林大学医学部脳神経外科
 神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科
 新潟県立がんセンター新潟病院小児科
 埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター小児腫瘍科
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学
 長崎大学原爆後障害医療研究所血液内科学研究分野
 東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍・血液内科
 宮崎大学内科学講座消化器血液学分野
 岩手医科大学医学部腫瘍内科学科
 山梨大学医学部血液・腫瘍内科
 山形大学大学院医学系研究科血液・細胞治療内科学
 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科
 岐阜大学医学部消化器病態学・血液病態学・臨床腫瘍学
 がん研有明病院血液腫瘍科
 千葉大学大学院医学研究院先端化学療法学
 福島県立医科大学呼吸器内科学講座
 大分大学医学部腫瘍内科学講座
 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野
 福岡和白病院腫瘍内科
 岡山大学病院血液・腫瘍内科
 神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科
 みゆき会病院山形脊椎センター
 がん研有明病院消化器外科
 香川大学医学部附属病院泌尿器科
 東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍・血液内科
 島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学
 がん研有明病院血液腫瘍科
 名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学
 国立がん研究センターがんサバイバーシップ支援研究部
 虎の門病院輸血部
 国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科
 静岡県立静岡がんセンターリハビリテーション科
 聖隷三方原病院緩和と支持治療科
 県立広島病院緩和ケア科
 国立病院機構九州がんセンターサイコロロジー科
 川崎医科大学総合内科学4
 国立病院機構山口宇部医療センター緩和ケア内科
 岡山大学病院緩和と支持医療科
 福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科
 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野
 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部
 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

51 緩和医療

1 疼痛緩和と終末期医療

A 疼痛緩和

1 定義と疫学

a. 定義

痛みは、「実際に何らかの組織損傷が起こったとき、または組織損傷が起こりそうなき、あるいはそのような損傷の際に表現される、不快な感覚 (sensory) や情動 (emotional) 体験」(国際疼痛学会より、日本ペインクリニック学会訳) と定義される。pain を表現する際に日本語ではしばしば「疼痛」が用いられてきたが、疼痛はもともと「うずくような痛み」を表す言葉で、痛みのひとつの表現にすぎないとの認識から、「神経障害性疼痛」「がん疼痛」など一般的に認知されている単語の一部として使用する場合を除いて、「痛み」を用いることが勧められている。

b. 疫学

痛みは、根治治療を受けている患者を含むがん患者の33% (95% CI 21 ~ 46)、抗がん治療を受けているがん患者の59% (95% CI 44 ~ 73)、進行がん患者の64% (95% CI 58 ~ 69)、すべてのがん患者の53% (95% CI 43 ~ 63) に認められる。痛みは近年の国際的な努力にもかかわらず、しばしば適切に治療されていない。原因として、患者、家族、医療者のオピオイドに対する誤解 (精神依存になる、寿命が短くなるなど)、副作用の心配や実際の体験、最後の手段など死を連想させることがあげられている。「精神依存になる」「寿命が短くなる」については複数のコホート研究がその可能性は非常に低いことを示している。日本で行われた外来通院している進行がん患者857例を対象とした大規模調査では、60%に痛みがみられた。痛みが高度な患者ほど治療を希望しているにもかかわらず、オピオイドについての誤解や精神症状の体験があった。

2 病態と生理

a. 痛みの分類

痛みは、体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛に分類される。

体性痛は、皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織といった体性組織への機械的刺激が原因で発生する痛みである。骨転移痛、創部痛が典型的である。症候の特徴は、局在が明瞭であり、「ここが痛い」と患者自身が狭い範囲を指定できる。

内臓痛は、食道・胃・小腸など管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓・脾臓など実質臓器の炎症や腫瘍による圧迫、臓器被膜の急激な進展が原因で発生する痛みである。消化管閉塞に伴う腹痛、脾臓がんに伴う痛み、肝被膜の進展に伴う痛みが典型的である。症候の特徴は、局在が不明瞭で痛みを感じる範囲が広く、「深く絞られるような、押されるような、鈍い」痛みと表現される。

神経障害性疼痛は、末梢・中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛みである (厳密には複数の定義が提案されている)。腕神経叢や脊髄浸潤などの神経への浸潤による痛み、乳房切断後疼痛や開胸後疼痛といった神経切断・損傷後の痛み、神経毒性のある薬物療法による痛みが典型的である。症候の特徴としては、刺激に依存しないで生じる自発痛として、灼熱痛 (灼けるような痛み) や電撃痛 (ビーンと走るような痛み) があることが多い。刺激に誘発される痛みとして、痛覚過敏 (通常では痛みを生じない程度の痛み刺激で痛みを感じること)、アロディニア (通常では痛みを起ささないような刺激で痛みが引き起こされること) がしばしばみられる。

b. 痛みの生理学的機序

体性神経を經由する痛み刺激は、末梢の侵害受容器からA δ 線維またはC線維を通じて脊髄後角に伝達される。A δ 線維は伝達速度が速く鋭い痛みを伝え、C線維は伝達速度が遅く鈍い痛みを伝える。脊髄後角の神経終末からシナプス内にグルタミン酸などの化学的伝達物質を放出し、二次細胞を経て脊髄の対側にある脊髄視床路を通して、視床から大脳知覚領域に投射される。内臓神経を經由する痛みは、交感神経を經由して交感神経幹から脊髄後角に入り、同様に視床に伝えられる。これらの痛み刺激に対して、脳幹部から脊髄を下行し、痛覚情報の伝達を抑制する神経系があり、下行性抑制系といわれる。

神経障害性疼痛の発生機序は、末梢性感作、中枢性感作、脱抑制である。すなわち、末梢感覚神経が障害を受けることにより、障害局所や脊髄後根神経節にNa⁺チャネルが過剰に出現し興奮閾値を低下させる(末梢性感作)。末梢性感作が継続すると、グルタミンに加えサブスタンスPなどが放出されることにより、脊髄神経のNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体が活性化し、脊髄神経に通常より強い興奮(中枢性感作)を生じる。加えて、下行性抑制系の機能の低下(脱抑制)が生じることにより、侵害性受容器からの刺激がなくても、痛みを生じるようになる。

3 評価と診断法

痛みを評価する場合には、「total pain」の考え方が重要である。すなわち、痛みは、身体的要因、精神的要因(不安、抑うつなど)、社会的要因(経済的不安、就労に関する不安、介護者や家族についての問題など)、霊的・スピリチュアルな要因(生きていることの意味を感じられないこと、死に対する不安など)によって増悪する。痛みの包括的評価を行う場合には、医師のみではなく、多職種で協働することが必要である。

痛みの医学的な評価は、痛みの原因の評価および痛みの評価に分けられる。

a. 痛みの原因の評価

痛みの原因を同定することは、痛みの治療のみならず新しいがん病変や合併症を早期に診断する指標となりうる。がん専門病院の疼痛・緩和医療外来に疼痛のために紹介されたがん患者の64%に診断されていないがん病変が見つかり、脊髄・硬膜外腔転移、内臓転移、神経叢浸潤、骨転移が多かったとする古典的な研

究がある。微小な骨転移による神経の圧迫や、通常の検査で描出されにくい硬膜外腔、脊髄内転移の初発症状が痛みである場合がある。

がん患者においても一般人口と同じ頻度で一般的な疼痛疾患の合併がみられると考えられるため、脊柱管狭窄症などの頻度の高い原因を除外する必要がある。また、痛みは、感染症(胆道感染、肝膿瘍など)、胃十二指腸潰瘍、带状疱疹といった合併症の症状や、脊髄圧迫症候群、骨折・切迫骨折、消化管の閉塞・穿孔・出血などオンコロジック エマージェンシーの最初の症状である場合がある。原因となる病態の悪化をきたさないために、痛みの原因を診断することが重要である。

b. 痛みの評価

痛みの評価方法として国際的に十分に標準化されたものはない。多くの専門家があげている評価すべき項目を以下に示す。

1) 痛みの強さ(intensity)

痛みの強さは、一定期間で一番強いときの痛み(worst pain)、一番弱いときの痛み(least pain)、平均の痛み(average pain)、および、診察したそのときの痛み(current pain)に分けられる。日の単位での治療効果を評価する場合には、一番強いときの痛み、一番弱いときの痛み、平均の痛みの3つ(のいずれか)を用いることが通常である。current painは、変動が大きいため、「レスキュー薬の投与前後で痛みがどのように変化したか」のような時間単位での評価以外には使用されない。

痛みの強さを評価するには、NRS (numerical rating scale)、VAS (visual analogue scale)、VRS (verbal rating scale) が用いられる。NRSは、痛みを0~10の11段階に分け、痛みがまったくないものを0、考えられるなかで最悪の痛みを10として、点数を問うものである。VASは、100 mmの線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印をつけてもらうものである。VRSは3段階から5段階の痛みの強さを表す言葉を数字の順に並べ(例:痛みなし、少し痛い、痛い、かなり痛い、耐えられないくらい痛い)、評価するものである。これら3者では、VASは他に比べて使用するのが難しく、筆記用具が必要であることから、また、VRSは段階が少なく痛みを詳細に評価できないことから、NRSが推奨されている。小児領域では、痛みの程度を表情で表したfaces pain scaleが使用されることがあるが、成人では痛み以外の気分を反映することや段階が少ないことから一般的には使用しない。

表1 STAS 日本語版（「痛みのコントロール：痛みが患者に及ぼす影響」の項目）

- 0：なし。
 1：時折のまたは断続的な単一の痛みで、患者が今以上の治療を必要としない痛みである。
 2：中等度の痛み。ときに調子の悪い日もある。痛みのため、病状からみると可能なはずの日常生活動作に支障をきたす。
 3：しばしばひどい症状がある。痛みによって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障をきたす。
 4：持続的な耐えられない激しい痛み。他のことを考えることができない。

NRS を使用した際に痛みの程度を軽度、中等度、高度と分ける場合、生活への支障を gold standard とするとカットオフ値がさまざまになることがわかっている。一般的には1～3を軽度、4～6を中等度、7～10を高度として扱う。

2) 痛みの日常生活への影響

痛みの日常生活への影響は、痛みの強さとは異なる概念であり、痛みのために歩行、入浴、睡眠などにどの程度の支障が生じているかを評価する。痛みの強さと日常生活への影響が評価できる信頼性・妥当性を確認された尺度で最も標準的なものはBPI (brief pain inventory) である。痛み以外の症状を含む症状評価尺度としては、MDASI (M.D. Anderson symptom inventory), ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) があり、日本語版が使用可能である。

緩和ケア領域では、患者が表現できない場合や繰り返して評価を行うことが負担になる場合も少なくないため、他者評価が可能な症状評価のオーディットツールとしてSTAS (support team assessment schedule) と、その改良版であるPOS (Palliative Care Outcome Scale) が国際的にも広く用いられている (表1)。患者に負担をかけることなく評価を行うことができ、評定者間信頼度や治療に対する感度が確認されている。

3) 痛みのパターン

痛みのパターンは、1日の大半を占める持続痛と一過性の痛みの増悪である突出痛 (breakthrough pain) とに分けられる。突出痛とは、広義には「(持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する) 一過性の痛みの増強」を指す。狭義には、「持続痛がコントロールされている患者の一過性の痛みの増強」を指す。

4 治療法

a. 基本的考え方とWHO方式がん疼痛治療法

がん疼痛の治療は1960年代に、morphineを痛みの

あるときにではなく定期的に経口投与することで、重篤な副作用を生じることなく鎮痛できた経験に始まる。その後1986年に「WHO方式がん疼痛治療法」が出版され、フィールドテストで鎮痛に対して有効であることが示されてきた。WHO方式がん疼痛治療法は、5つの原則、すなわち①経口的に (by mouth)、②時刻を決めて規則正しく (by the clock: 持続痛のある患者には定期的に鎮痛薬を投与する)、③除痛ラダーに沿って効力の順に (by the ladder: 軽度の痛みには非オピオイド鎮痛薬を、中程度以上の痛みにはStep II オピオイドを使用し、効果がない場合にはStep III オピオイドを使用する)、④患者ごとの個別的な量で (for the individual: 副作用がないならオピオイドの鎮痛効果の上限がない)、⑤そのうえで細かい配慮を (with attention to detail: 副作用への対応、痛みやオピオイドに関する患者教育を行う) からなっている。近年、WHO方式がん疼痛治療法が有効であるとしてきた実証研究の質の低さが指摘されており、WHO方式がん疼痛治療法はがん疼痛に対する「標準治療」という位置づけではなく、がん疼痛に対する治療の基本的な考えをまとめたものと理解することが妥当である。

b. オピオイドによる薬物療法

オピオイドによる薬物療法はがん疼痛の緩和治療の中心である。

1) オピオイドの選択

がん疼痛に使用できるオピオイドは、現在のところ、codein, tramadol, oxycodone, morphine, fentanyl, methadone である (表2)。豊富な臨床経験があり、国際的には安価であることなどからmorphineがファーストラインと考えられてきたが、近年の実証研究からは他のオピオイドを上回る明らかな優位性が示されていないのでreference drugと考えられている。

Step II オピオイドのファーストラインは、codein, tramadol であり、低用量のoxycodone、低用量のmorphineが代替薬として使用できる。codein, tramadol, 低用量oxycodone, 低用量morphineのいずれがStep II オピオイドとして優れているかについての比較試験は乏しく、結論づけられていない (いずれでもよい)。

Step III オピオイドのファーストラインは、oxycodone, morphine である。経皮fentanylは、限られた条件の患者 (経口経路がない、痛みが比較的安定している、持続皮下・静脈注射が利用できない) では代替薬となる。oxycodone, morphine, 経皮fentanylのいずれがStep III オピオイドとして優れているかについ

表2 オピオイドの特徴

Step II オピオイド	
codeine	鎮痛に有効な投与量の上限がある。経口投与。代謝されて morphine に変換される。
tramadol	鎮痛に有効な投与量の上限がある。経口投与。
Step III オピオイド*	
oxycodone	経口、経皮下・静脈投与。
morphine	reference drug である。経口、経直腸、経皮下・静脈投与が可能である。腎機能障害の患者では morphine-6-glucuronide が蓄積し、副作用の出現の可能性が高くなる。呼吸困難に対して有効なことが示されている。
fentanyl	経皮、経口腔粘膜、経静脈・皮下投与が可能である。腎機能の影響を受けない。便秘が少ない。
methadone	経口投与。他の Step III オピオイドで鎮痛できない痛みに適応。

*少量は Step II オピオイドとして扱われる。

て、オピオイドの初回投与を受けた患者を対象とした比較試験は乏しく、結論づけられていない。すでにオピオイドの投与を受けている患者を主な対象とした研究の結果から、鎮痛効果に大きな差はなく、経皮 fentanyl で便秘が少ないことを除くと副作用にも大きな差はないと考えられている。methadone は、個人間差の大きい長い半減期や致死的な QT 延長症候群を生じる可能性があることから、その他の Step III オピオイドで鎮痛が不十分な場合に使用する。

腎機能障害のある患者では、tramadol, fentanyl は安全に使用できる。codein, morphine は代謝産物の蓄積を生じる。oxycodone は安全性を示せる十分な臨床知見がない。

2) 投与経路

経口投与が基本である。経口投与ができない場合は、経直腸投与、経皮投与、持続皮下注射、持続静脈注射が可能である。経直腸投与は、長期投与を患者が好まないことが多く、直腸粘膜を損傷する可能性があるため優先される方法ではない。持続皮下注射は、持続静脈注射と比較して同等の鎮痛効果が得られることが確認されており、安全で簡便な方法である。経口投与から持続皮下注射、持続静脈注射に変更する場合の換算比率は morphine では 3:1 ~ 2:1, oxycodone では 1.5:1 である。

3) 至適投与量の設定 (titration)

定期オピオイドの増量方法は複数の方法が経験的に使用されているが、優劣は結論づけられていない（それまでに投与していた定期投与量を 30 ~ 50% 増量、レスキュードーズの使用量の 50 ~ 100% を上乗せ、少量 morphine の静脈投与で鎮痛が得られた投与量を経口量に変更するなど）。現在のところ、使用したレスキュードーズの量を参考にしながら 30 ~ 50% を増量することが一般的である。いずれの方法を用いる場

合でも、至適投与量が決定されるまでは、定期投与量の 10 ~ 20% を目安としてレスキュードーズを利用しながら、鎮痛の効果を密に評価する。また、迅速な増量のために経口オピオイドの速放剤で増量をしてから徐放剤に変更することがこれまで勧められてきたが、速放剤で開始することと徐放剤で開始することは比較試験で同等であることが示されている。

4) オピオイドの副作用の対処

オピオイドの主要な副作用は、悪心・嘔吐、便秘、眠気、せん妄である。オピオイドで生じた副作用の対策としては、①オピオイド以外の原因の評価（中枢神経疾患、高カルシウム血症、腹部疾患など）、②オピオイドの減量、③対症療法薬の併用、④オピオイドの変更、⑤投与経路の変更、が用いられる。いずれに対しても、個々の対症療法薬同士の比較研究、または、対症療法薬の併用 vs. オピオイドの変更・投与経路の変更の比較研究は行われていないため、何が標準治療であるのかは結論を下せない。

悪心・嘔吐は、それまでに悪心・嘔吐がなかった患者の約 40% で生じる。オピオイドが、① CTZ (chemoreceptor trigger zone) に発現している μ 受容体を刺激することによりドパミン遊離を促し、ドパミン D_2 受容体を介して嘔吐中枢を刺激する、②前庭器に発現している μ 受容体を刺激することによりヒスタミン遊離が起き、ヒスタミンが嘔吐中枢を刺激する、③消化管蠕動運動を抑制し胃内容物の停滞が起こることにより求心性に嘔吐中枢が刺激される、の 3 つの機序で生じる。オピオイド投与初期、増量時に起き、数日以内に耐性を生じることが多い。対症療法薬としては、機序から考えて、抗ドパミン作用を持つ薬物 (haloperidol, prochlorperazine など)、抗ヒスタミン薬、消化管運動亢進薬 (metoclopramide など) のいずれかを単独あるいは併用して使用することが一般

的である。抵抗性の場合、セロトニン拮抗作用のある非定型抗精神病薬（olanzapine など）が用いられる。初回にオピオイドを投与するときの制吐薬の予防投与については、効果と不利益を検討できる比較試験がなく、現状では個々の患者に応じて対応することが勧められている。

便秘は高頻度に起こり、耐性形成はほとんど起こらない。各種臓器からの消化酵素の分泌を抑制し、消化管の蠕動運動を抑制するために生じる。浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤を使用する。

眠気は、投与開始初期や増量時に出現することが多いが、耐性が生じ自然に軽減することが多い。国際的には精神賦活薬（methylphenidate など）が有効である可能性が示されているが、日本では実際的に使用できないため対症療法薬として一般的なものはない。

せん妄はオピオイド単独で生じることは少ないが、他の原因と重複して原因のひとつとなりうる。オピオイド単独によるせん妄は薬剤の投与中止により数日から1週間で改善する。複合した原因の場合は、せん妄一般の治療に準じて、ブチロフェノン系抗精神病薬や非定型抗精神病薬が対症療法薬として用いられる。

5) 突出痛に対する治療

突出痛は持続痛に対して定期的にオピオイドの投与を受けている患者の約半数で生じ、持続痛が緩和されても突出痛のみを生じる場合がある。持続痛がコントロールされていない患者では突出痛として対応する前に、定期オピオイドを増量して持続痛をコントロールする必要がある。突出痛は、「予測できる突出痛」、「予測できない突出痛」、「定期鎮痛薬の切れ目の痛み」に分けられ、それぞれ、突出痛の50%、35%、15%を占める。「予測できる突出痛」とは、临床上は体動時痛と同義になる場合が多く、歩行に伴う骨転移の痛みが典型的である。誘発する刺激を避けることと、刺激の前にレスキュードーズを使用することが治療となる。「予測できない突出痛」では突出痛を生じる頻度を減らすために抗痙攣薬などの鎮痛補助薬を使用する。「定期鎮痛薬の切れ目の痛み」は定期オピオイドの増量か投与間隔の短縮を行う。

持続痛がコントロールされている患者における狭義の突出痛は、短時間で痛みのピークに到達し持続時間も短いため、効果出現までの時間が早い粘膜吸収性フェンタニル製剤の適応になりうる。粘膜吸収性フェンタニル製剤は、定期的にオピオイドを内服している患者に生じる突出痛に対して経口オピオイドに比較して鎮痛効果がよいことが示唆されている。適切な投与量は1日に投与されているオピオイドの総量とは必ずしも相関しないため、患者ごとに titration によって

至適投与量を設定する。投与方法の複雑さ、費用対効果、製剤が相互に代用できるわけではないことから、従来の速放性オピオイドでは十分に効果のない患者に使用することが勧められている。

6) オピオイドの変更

オピオイドの変更（オピオイドローテーション、オピオイドスイッチング）は、①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、②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、をいう。オピオイドの変更の有効性は、多数のコホート研究やケースシリーズなど質の低い研究から示唆されているが、比較試験はない。

オピオイドの変更が有用であることの生理学的根拠は、不完全な交差耐性である。すなわち、異なるオピオイド間ではこの交差耐性が不完全であるため、使用していた1種類のオピオイドに対して耐性を獲得し、鎮痛効果が低下した（鎮痛効果を得るためには副作用を生じるまで増量せざるを得なくなった）場合でも、オピオイドの種類を変更することによって、鎮痛効果を回復できると考えられている。

投与量の換算比は、安定した鎮痛の患者において等価となるオピオイドの量を求めた研究知見に基づいて作成されている。痛みが不安定（オピオイドの副作用がみられる）患者を対象としたものではないため、オピオイドの変更を行う患者では、患者の状態に応じて換算量を個々に調整したうえでモニタリングを行い、時間から日の単位で修正することが必要である。鎮痛は得られていて副作用のためにオピオイドを変更する患者では、換算比より少ない投与量から開始することが勧められる。

C. 非オピオイド鎮痛薬

非オピオイド鎮痛薬は、非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）と acetaminophen を指す。いずれも、軽度のがん疼痛に対する治療薬として古い時代の比較試験の系統的レビューで効果が確認されている。オピオイドと併用した場合の効果については、効果があるとするとないとするものがあり結論が一致していない。異なる NSAIDs 間の優劣、NSAIDs と acetaminophen の優劣については、少数の比較試験から同等であると結論されているが、現在使用されている薬物のほとんどは実際には比較試験が行われていない。acetaminophen はがん疼痛に対して効果を認めている投与量は2.4～4g/日といった高用量である。NSAIDsでは、胃十二指腸潰瘍、腎機能障害、出血傾向に、acetaminophenでは肝障害に注意が必要である。

表3 代表的な鎮痛補助薬

	作用機序	非がん患者での NNT (95% CI)	NNH (95% CI)	特徴
三環系抗うつ薬 (amitriptyline, nortriptyline)	下行性抑制系の 賦活	3.1 (2.5 ~ 4.2)	6 (4.2 ~ 10.7)	・古典的鎮痛補助薬 ・非がん性の神経障害性疼痛ではファーストラインのひとつ ・抗コリン性副作用が強い
ガバベンチン誘導体	カルシウムチャ ネル $\alpha_2\delta$ リガ ンド	4.7 (4.0 ~ 5.6)	18 (12 ~ 30)	・近年導入された鎮痛補助薬 ・がん性の神経障害性疼痛に対して最も知見がある
SNRI	下行性抑制系の 賦活	5.5 (3.4, 14)	NA	・糖尿病性神経障害・抗がん薬による神経障害性疼痛に対する知見がある ・悪心・嘔吐の副作用がある
carbamazepine	ナトリウムチャ ネルの阻害	2.0 (1.6 ~ 2.5)	22 (13 ~ 79)	・骨髄抑制がある
mexiletine	ナトリウムチャ ネルの阻害	7.8 (4.0 ~ 12.9)	NA	・NNT が大きく、国際的にはセカンドライン以降の薬剤とされる
ketamine	NMDA 受容体拮 抗薬	NA	NA	・がん患者を対象とした比較試験で無効が示された
副腎皮質ステロイド	抗炎症作用による浮腫の軽減	NA	NA	

NNT : number needed to treat. NNH : number needed to harm. NA : not available.

d. 鎮痛補助薬

鎮痛補助薬とは、「主たる薬理作用には鎮痛作用を有しないが、鎮痛薬と併用することにより鎮痛効果を高め、特定の状況下で鎮痛効果を示す薬物」と定義される。抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイドが該当する（表3）。帯状疱疹後疼痛など非がん性の神経障害性疼痛では、プラセボと比較した場合の鎮痛補助薬の効果が確かめられている薬剤が多く、ファーストラインは三環系抗うつ薬（amitriptyline, nortriptyline）、ガバベンチン誘導体が増えられる場合が多い。糖尿病性神経障害では、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI）が、三叉神経痛では carbamazepine もファーストラインである。一方、がん患者を対象とした鎮痛補助薬の効果を示した比較試験は限られている。この理由は、非がん患者の比較試験では鎮痛補助薬以外の鎮痛薬が投与されていないが、がん患者ではオピオイドが使用されるためオピオイドによる鎮痛効果を上回らないためと考えられる。また、非がん患者に比して、眠気、抗コリン性副作用などを生じやすく治療効果の幅が狭い。

少数の比較試験と臨床経験から、ガバベンチン誘導体、または三環系抗うつ薬をファーストラインとし、効果がない場合には他の薬剤を使用することが勧められている。ketamine は、オピオイドに対する耐性を減らす効果があることから特に高用量のオピオイドを使用している患者に使用されてきたが、オピオイドとひとつの鎮痛補助薬で十分な鎮痛が得られなかった患

者集団を対象とした比較試験において鎮痛効果が示されなかった。ketamine が有効なサブグループがあることを否定できないため使用をすべて中止するほうがよいとまでは結論できないが、適応と効果の判断をより慎重に行う必要がある。副腎皮質ステロイドは、神経圧迫など炎症による浮腫を病態とした痛みに対して使用される。

e. 薬物療法以外の鎮痛治療

薬物療法以外の医学的な鎮痛手段として、外科療法、放射線療法、アイソトープ（ストロンチウム）、神経ブロック、経皮椎体形成などがある。医学的治療のほかに、リラクゼーションや看護介入も鎮痛効果があることが示されており、心理社会的要因が痛みを増悪している場合には痛みの背景にある心理社会的要因に対する精神療法、環境調整など多職種での対応が必要である。

神経ブロックは、痛みが限局している場合に有効である。主な適応として、膵臓がんによる上腹部痛、胸部の限局した痛み、会陰部の痛み、骨転移による体動時痛がある。膵臓がんに対する腹腔神経叢ブロックはメタアナリシスで中程度の鎮痛効果とオピオイドの使用量を低下させる効果があることが示されている。これ以外の神経ブロックでは大規模な比較試験はない。胸部の限局した痛みでは、硬膜外ブロック、肋間神経ブロック、神経根ブロック（熱凝固法）、くも膜下フェノールブロックなどが使用される。会陰部に限局した痛みでは、サドルブロック、上下腹神経叢ブロック、不対神経叢ブロックがあり、後二者は交感神経ブ

ロックであるため運動麻痺を生じずに実施できることが多い。オピオイドの全身投与が高用量で効果がみられない場合や副作用が強い場合には morphine のくも

膜下腔投与が行われ、morphine の使用量を 1/100 にすることができる。

B 終末期医療

本項では、終末期医療において腫瘍内科医が知っているといと考えられる点について、文化差のある内容が多いため主に日本の知見を中心にまとめた。

1 目標とするもの：good death 概念

「quality of life に重点を置いた治療を行う」場合に

表4 日本人の good death の構成要素

多くの日本人が重要であると考えること	
● 苦痛がない	
● 望んだ場所で過ごす	
● 希望や楽しみがある	
● 医師や看護師を信頼できる	
● 負担にならない	
● 家族や友人とよい関係でいる	
● 自立している	
● 落ち着いた環境で過ごす	
● 人として大切にされる	
● 人生をまっとうしたと感じる	
人によって重要であると考えること	
● 自然なかたちで過ごす	
● できるだけ治療を受ける	
● 伝えたいことを伝えておける	
● 先々のことを自分で決められる	
● 病気や死を意識しない	
● 他人に弱った姿をみせない	
● 価値を感じられる	
● 信仰に支えられている	

[文献7より]

具体的に何を目標とするか、すなわち、「疾患の根治が目標とできない場合の quality of life とは何か」を示す概念を good death (quality of death and dying) と呼ぶ。疾患の治癒が目標とされる場合には quality of life の構成要素は個人による差があまり大きくなく、身体機能が維持できることが重要な比率を占める。しかし、死を前提とした場合では、個人により重要と考えることには差がある。日本で行われた good death 研究では、日本人が死を前提とした場合に重要だと考えることが抽出されている (表4)。多くの日本人が重要であると考えることとして、苦痛がない、望んだ場所で過ごす、希望や楽しみがある、医師や看護師を信頼できるなどがある。これらは、多くの患者にとって終末期の quality of life を構成する要件であり、一般的な目標として考えられるべきものである。一方、自然なかたちで過ごす、できるだけ治療を受ける、先々のことを自分で決められる、病気や死を意識しない、などは個人によって重要さが異なっており、個々の患者の価値観を踏まえて目標とされるべきものである。終末期の治療目標を設定する場合には、good death 概念を踏まえたうえで、目標に患者個人の価値観が反映されるように配慮することが重要である。

表5 進行がん患者の予後予測指標

a. PaP score (palliative prognostic score)

臨床的な予後の予測	1~2週	3.5
	3~4週	6.0
	5~6週	4.5
	7~10週	2.5
	11~12週	2.0
	>12週	0
食欲不振	あり	1.5
Karnofsky performance scale	30~50	2.5
呼吸困難	あり	1.0
白血球数	>11,000	1.5
	8,501~11,000	0.5
	≤8,500	0
リンパ球の割合 (%)	0~11.9	2.5
	12~19.9	1.0
	≥20	0

b. PPI (palliative prognostic index)

palliative performance scale	10~20	4
	30~50	2.5
	≥60	0
経口摂取量	数口以下	2.5
	減少	1.0
	正常	0
浮腫	あり	1.0
安静時呼吸困難	あり	3.5
せん妄	あり	4.0

[文献8より]

2 生命予後の予測

生命予後の予測は個々の患者に見合った治療を決めるだけでなく、患者自身の人生をどう生きるかを相談する基盤となるために重要である。医師は進行がん患者の余命を系統的に長く見積もる傾向がある。そのため、進行がん患者の生命予後の予測をより適切に行うために、複数の予後予測指標が開発されており、国内外で再現性が確認されている(表5)。PaP scoreは、0点から17.5点までをとり、生存日数の95% CIが、A群(～5.5点)67～87日、B群(5.6～11点)28～39日、C群(12点～)11～18日である。中期的予測に向いているが、医師の判断に左右され、血液検査が必要である点が限界である。PPIは短期の生命予後の判断に用いられ、6点より大きい場合に3週間以内に患者が死亡することを予測する感度が80%、特異度が85%である。performance scaleを詳細にしたpalliative performance scaleも段階ごとの生存曲線がある。複数の生命予後の予測指標において、予後が不良であることを示す症状は共通しており、performance statusの低下、食欲不振や体重減少、呼吸困難、浮腫、せん妄や意識障害である。予後予測指標は1～2ヵ月といった比較的短期の予後予測に一定の効果をもたらすが、予測精度はまだ十分とはいえず、数ヵ月での予後の予測精度は十分でない。

3 場所の選択

通院ができなくなった場合、または通常の自宅での生活ができなくなった場合に「どこで生活するか」の概念をpreferred place of care(希望する療養場所)、preferred place of death(希望する死亡場所)と呼ぶ。「望んだ場所で過ごすこと」はほとんどの患者にとってgood deathを決定する重要な要素であるため、患者の希望を把握し、達成可能性を検討するきっかけをつくることは医師の重要な役割のひとつである。日本の調査研究では、希望する場所として、「なるべく自宅で過ごして、必要であれば病院やホスピス・緩和ケア病棟に入院する」が60%と最も多い。しかし、療養場所の希望は継時的に変化することが多くのコホート研究で確かめられているため、ある程度の希望を知ったのち、状況に応じて相談を繰り返すことが必要である。

日本のがん患者の死亡場所は、自宅8.9%、ホスピス・緩和ケア病棟9.5%、病院79%である(2012年)。

日本の地域緩和ケアプログラムが行われた4地域の結果では、約70%の遺族が患者は望んだ場所で最期を迎えられていたと回答したが、望んだ場所ではなかったとした場合の希望する場所は自宅が70%以上であった。自宅で過ごせなかった原因としては、予測より早い病状の進行、苦痛緩和、介護力の乏しさがあげられた。国際的なメタアナリシスにおいて、自宅死亡の決定要因は、患者の意思、家族の意思、介護力、在宅医療リソースの量、退院支援プログラムであることが明らかにされている。医師の役割としては、患者が「自宅で過ごしたい」と考えている可能性と、生命予後の予測は過大評価になることを念頭に置き、なるべく早い時期から「もし通院できなくなった場合の療養場所」を相談するきっかけをつくり、退院支援看護師、医療ソーシャルワーカー、緩和ケアチームなどと協働して患者の場所の選択を支援することが重要である。

4 治療目標の設定

終末期の意思決定、特に抗がん治療の中止、期待される生命予後について話し合うことは多くの医師にとって困難で負担の強いものである。いくつかの研究がこのようなときの医師の行動の指針を示している。すなわち、①「もう何もできません」(nothing can be done)といわずに具体的な今後の目標について相談すること(よくないことと肯定的なこととのバランスをとること)、②病状や数字の説明だけでなく気持ちや心配も聞くこと、③患者・家族のこころの準備に合わせて少しずつ説明すること、が患者・家族にとって助けになる。また、抗がん治療を担当する医師が「最新の治療についてよく知っていること」自体が患者・家族のつらさを和らげることにつながることは、国際的にも指摘されている。これらの過程は医師一人で対応するのではなく、チームで担当することで医師自身の負担を軽減するように意識することが重要である。

5 死が差し迫ってきたときの医師の役割

死が差し迫ってきた患者への対応では、看護職との協働が一層重要である。そのなかの医師の役割は、①適切ではない医療処置の見直しを行う、②生じうる苦痛に対応する方法をあらかじめ指示する、③死亡までの経過を予測し家族に説明やねぎらいをすることである。

適切ではない医療処置の見直しでは、不必要な検査

表6 看取りの場面での環境・医師の行動と家族の満足

家族の満足と関連していたこと
<ul style="list-style-type: none"> ● 患者に苦痛がないことを気にかける¹ ● 家族がどのように接したらいいか教えてくれる¹ ● 意識がないときも、以前と同じように声をかけたり接する ● 大体の予測される変化や残された時間（こういう変化があればこうなるなど）を説明する ● 意識がないようにみえても、声は聞こえたり家族がいることはわかる可能性があることを説明する ● 亡くられる前にもがき苦しむようなことは通常なく、苦痛を感じない状態で最期を迎えられることを説明する ● 立ち会いたいと考えているご家族が揃ってから死亡確認をする ● 「がんばられましたね」などのねぎらいのことはをかける ● 家族だけでお別れしたり、悲しい気持ちを出す時間の余裕がある² ● ベッド柵や医療機器がじゃまにならないように家族が患者のそばに入れるようにする
家族の不満足と関連していたこと
<ul style="list-style-type: none"> ● 病室の外から医師や看護師の声が聞こえる¹ ● 予測される病状の説明なく「いつどうなるかわからない」「何があってもおかしくない」とだけいわれる

*多変量解析で独立した要因。
[文献15より]

や処置（血液検査、抗生物質、補液など）、病状が進行してきたときの対応（心肺停止時の対応）について検討する。生じる苦痛に対応する方法の指示では、頻度が高いことから、痛み、呼吸困難、悪心・嘔吐、せん妄、死前喘鳴に対する準備を行う。comfort order set と呼ばれる一括指示を行うことで終末期ケアの質が向上する可能性が示唆されている。痛み、呼吸困難（肺にがん病変のない患者でも60%に生じる）に対しては、悪化時にオピオイドを投与できるようにする。過活動型せん妄は30%にみられ、抗精神病薬やmidazolamが有効である。死亡直前に嚥下障害に伴って唾液が嚥下できなくなり気管内で液体が呼吸に合わせて移動する音がすることは、古典的には死前喘鳴（death rattle）と呼ばれていたが、近年は気道分泌過多（increased bronchial secretion）と呼ばれる。約40%で認められ、患者の意識が低下していることが多いため、苦痛になることは少ないが、輸液の減量・中止、抗コリン薬の投与を行う。緩和ケア領域では鎮静作用もあるscopolamine hydromide hydrateが用いられてきたが、scopolamine butylbromide、atropineとの比較試験で効果に差がなかった。一般的な方法によっても緩和が困難な苦痛は死亡直前のがん患者の約30%に生じ、苦痛緩和のための鎮静が選択肢となる。

鎮静の倫理的妥当性、安楽死との概念的異同、生命予後に及ぼす影響について議論されてきたが、現在のところ国内外において、①苦痛緩和を意図している、②患者の明示あるいは推定できる意思がある、③苦痛が強く、他に手段がなく死が差し迫っている、ときにそれぞれ、意図、自律性、相応性の倫理原則に照らし合わせて妥当であると考えられている。また、鎮静を

行った場合に4%で致死性の合併症を生じるが、鎮静を受けた患者と受けなかった患者とではその他の生命予後の規定要因を補正しても生命予後に差がないことから、生命予後を短縮する根拠はない。使用薬剤としては、midazolamがファーストラインであり、80%で有効である。

死亡までの経過は、患者の意識、死前喘鳴、下顎呼吸、チアノーゼ、脈拍の減弱が指標となる。出現から死亡までの平均時間は、死前喘鳴57時間、下顎呼吸7.6時間、チアノーゼ5.1時間、脈拍の減弱2.6時間である。下顎呼吸はすべての患者に生じるわけではなく、明確にわからないことがある。国内では、これらの指標から予測される経過について家族に説明を行うためのパンフレットが作成されており、遺族調査の結果では高い有用性が示されている。

家族のケアでは、国内の大規模な遺族調査からこれまで経験的に勧められてきたいくつかの医師の行為が実際に家族のつらさや満足と関係していることが示されている（表6）。すなわち医師は、①患者に苦痛がないことを説明する（下顎呼吸や死前喘鳴など苦痛にみえる症候が患者の苦痛ではないことをはっきりと伝える）、②意識がないときも以前と同じように声をかけたり接する（診察のときに患者に意識があったならそこで話さないようなことは話さない）、③予測される変化や残された時間を説明する、④患者は声が聞こえたり家族がいることはわかる可能性があることを説明する、⑤立ち会いたいと考えているご家族が揃ってから死亡を確認し、ねぎらいの言葉をかける、などを通じて看取りの時期にも医師は家族のケアに貢献することができる。

■ 参考文献

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 (編) : がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版, 東京, 2010
- 2) Caraceni A et al : Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain : evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 13 : e58, 2012
- 3) van den Beuken-van Everdingen MH et al : Prevalence of pain in patients with cancer : a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18 : 1437, 2007
- 4) Deandrea S et al : Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 19 : 1985, 2008
- 5) Hjermstad MJ et al : Pain assessment tools in palliative care : an urgent need for consensus. *Palliat Med* 22 : 895, 2008
- 6) 日本ペインクリニック学会 がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン作成ワーキンググループ (編) : がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン. 真興交易出版社, 東京, 2014
- 7) Miyashita M et al : Good death in cancer care: a nationwide quantitative study. *Ann Oncol* 18 : 1090, 2007
- 8) Maltoni M et al : Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist* 17 : 446, 2012
- 9) Glare P et al : A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 327 : 195, 2003
- 10) Morita T et al : Effects of a programme of interventions on regional comprehensive palliative care for patients with cancer: a mixed-methods study. *Lancet Oncol* 14 : 638-646, 2013
- 11) Yoshida S et al : Experience with prognostic disclosure of families of Japanese patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 41 : 594, 2011
- 12) Morita T et al : Communication about the ending of anticancer treatment and transition to palliative care. *Ann Oncol* 15 : 1551, 2004
- 13) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 (編) : 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年版. 金原出版, 東京, 2010
- 14) Morita T et al : A prospective study on the dying process in terminally ill cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 15 : 217, 1998
- 15) Shinjo T et al : Care for imminently dying cancer patients : family members' experiences and recommendations. *J Clin Oncol* 28 : 142, 2010

新臨床腫瘍学 (改訂第4版)

—がん薬物療法専門医のために—

2006年10月20日 第1版第1刷発行
2008年4月20日 第1版第5刷発行
2009年11月5日 第2版第1刷発行
2010年8月20日 第2版第2刷発行
2012年12月15日 第3版第1刷発行
2013年12月25日 第3版第2刷発行
2015年7月30日 改訂第4版発行

編集者 日本臨床腫瘍学会
発行者 小立鉦彦
発行所 株式会社 南江堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号
☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239
ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>
印刷・製本 大日本印刷
表丁 BSL

Clinical Oncology Update-Essentials for Medical Oncologists, 4th Edition

©Japanese Society of Medical Oncology, 2015

定価はカバーに表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えます。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-26187-1

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであり、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です。

薬

製薬メーカーに
頼らずに薬を
勉強するために

岩田健太郎 編集
Kentaro Iwata

のデギュスタシオン

E G U S T A T I O N O F M E D I C I N E



Dégustation

44

がん疼痛のベースライン鎮痛 に使用するオピオイドの比較： オキシコドンとフェンタニル貼 付剤とモルヒネ

森田達也

ポイント

- 鎮痛効果については、オキシコドン、フェンタニル貼付剤、モルヒネに差はない。
- 副作用は、便秘はフェンタニル貼付剤が少ない。他は同じである。
- エビデンス上は定かではないが、フェンタニル貼付剤は高用量では鎮痛が悪くなる（と実感している臨床家が多い）。

イントロダクション

がん疼痛のベースライン鎮痛に用いられるメジャーなオピオイドといえば、オキシコドン、フェンタニル貼付剤、モルヒネだろう。3剤について比較検討する。

オキシコドン

オキシコドンは現代日本のがん疼痛の治療の主流である。なんといっても小

規格が発売されたのが大きい。薬学的には「半合成テバイン誘導体」であり、テバインとは、アヘンからモルヒネ、コデインを製造する過程で生じる。構造的にはモルヒネにとっても似ている（図1）。

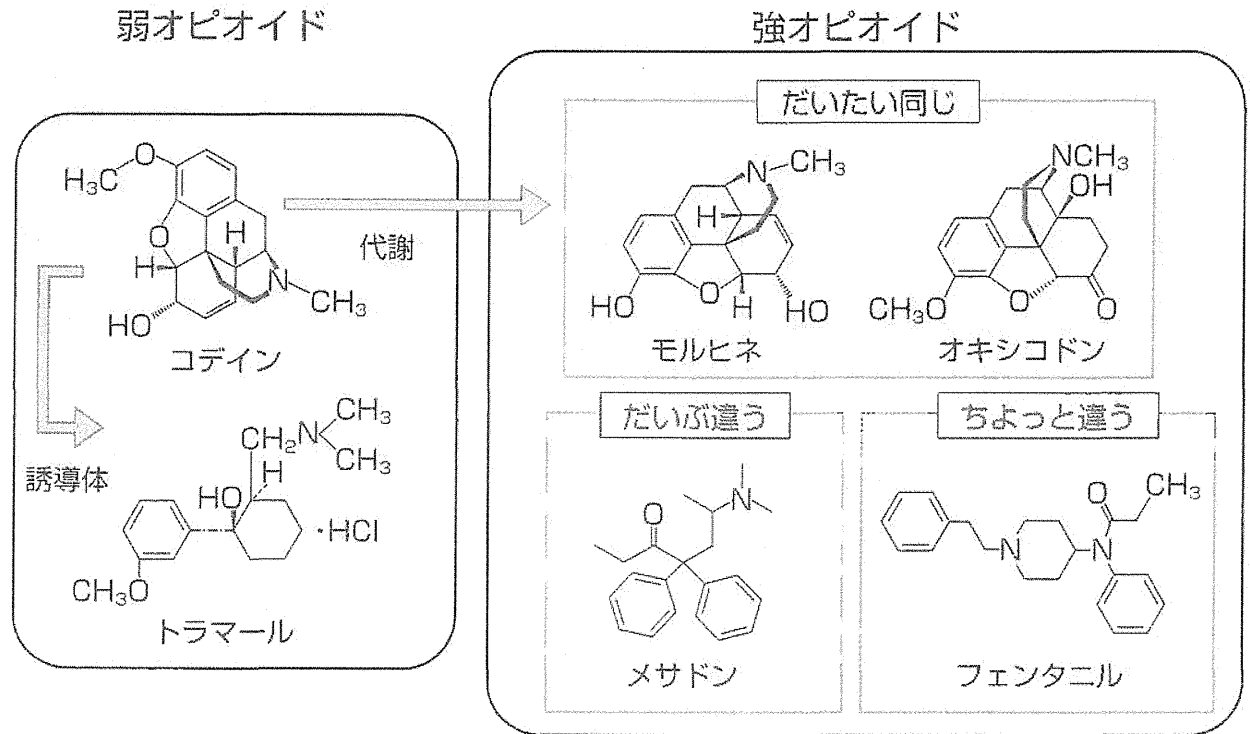
徐放剤、速放剤に加えて、オキシコドン注射薬もラインナップされたため、座薬がないこと以外はモルヒネと同じラインアップがそろっている。内服ができなくなってもそのままオキシコドンの管理が可能になり、オキファスト[®] 10mg = モルヒネ注 10mg の換算になることもわかりやすい。

基礎からの知見を頼りとして「モルヒネより神経障害性疼痛にきく」（だから腹腔神経叢に腫瘍が浸潤する）「膵臓がんの痛みにききやすい」とか、「モルヒネより（多少？）吐き気が少ない」という説明をしばしば見かけるが、臨床的には、オキシコドンとモルヒネはほぼ同じ効果、副作用である。最近のメタ分析でもオキシコドンの効果も副作用もモルヒネと本質的に同等であると結論している¹⁾。初期鎮痛を受ける「膵臓がん患者さんだけ」を対象としたオキシコドン vs モルヒネの head-to-head の比較試験でも、鎮痛には変わりなく、副作用（吐き気、便秘、眠気）も変わりなかった²⁾。そもそも、もし、オキシコドンによって生じる嘔気がモルヒネより多少少なかったとしても（たとえば、25% [95%信頼区間, 22 ~ 28%] vs. 32% [29 ~ 35%])、大ざっぱに言って、約30%の人で嘔気が出るかもしれないという事実には大きな差がない。したがって、制吐剤を出しておいたり、説明をしておこうという臨床上の対応には変わりがない。このあたりの数%の差に大きな臨床的に意味があるとも思えない。「統計学的な差」に振り回されないようにしたいものだ。

オキシコドンのメリットは、投与量と、「印象」である。

モルヒネで開始しようとする、最低 20mg/日であるが、オキシコドンであればオキシコドン 10mg/日（モルヒネ 15mg/日に相当する）といったより少量から開始できる。「少な目、少な目」を優先するわが国の鎮痛治療では出番が多い（もっとも、これは、がん疼痛の古典ではモルヒネ 10mg × 6 = 1日 60mg/日を開始量とする主張も多いため、だから鎮痛が不十分だという主張

図1 オピオイドのイメージ



と表裏である…)

印象という点では、モルヒネが処方されると、「モルヒネ、え？ 大丈夫??」のような印象をもっている人はまだ多いので、「モルヒネですけど安全ですから…」といった一連の説明を、「(オキシコドン)は) 麻薬扱いですけど、モルヒネではないので…」のように、普通の人に安心できるように説明できるという実践上のメリットがある。

デメリットとしては、呼吸困難に効果があるかわからないことがある。

フェンタニル経皮吸収薬

フェンタニル経皮吸収薬の発売は、それまで内服できないために注射薬を用いざるを得なかった (=入院せざるを得なかった) 患者さんにかかなりの福音をもたらした。これは間違いない。フェンタニルは合成麻薬であり、 μ 受容体に

選択的に作用する点で、モルヒネやオキシコドンとはやや毛色の違うグループのオピオイドに属する（図1）。

製剤としては、ジェネリックも含めて複数製剤が販売されているが、そもそも毎日の経皮吸収や疼痛の変動幅を考えれば、個々の製剤間の細かい薬物上のパラメーターに大きな臨床的な意味はない。最も大きいのは、3日貼付用（代表選手、デュロテップ[®]パッチ）と1日貼付用（代表選手、フェントス[®]）の違いである。よく誤解されるが、この両製剤は血中濃度の動きはほぼ同様に、1日用だから「よりはやく」上昇するわけではない。フェントスの開発は国内メーカーが行ったため、（日本人が）「毎日入浴してもいいように」1日交換できる製剤を作ったのがあった。短期間にシェアをうばったことは記憶に新しい。外国では一度貼ると数日間貼っておくというタイプが人気らしいが、日本では「入浴前にはがしてお風呂から上がったら貼り替える」人気が高かった。

これらの製剤では、投与量の表記が紛らわしい。これは、国内の麻薬管理のきまりで「製剤に含まれている麻薬の合計量を表記しないとイケない」ことになっていることに由来する。各製剤には「予備の分」も含んだオピオイド合計量が記載されている。国際的には、放出速度で「** ug/時間」で表現することが一般的である。たとえば、50ug/時間が放出される（1日1,200ug/日のフェンタニルが投与される）製剤は、フェントス2mg（1日）、デュロテップパッチ4.2mg（3日）となる。国際化して併記を投与速度にしてもらうように何度か当局に依頼したようだが、麻薬管理の法改正の壁が高かったようである。一覧表で確認するか、あるいは、投与速度をむしろ頭に入れておくほうがよい。

フェンタニル経皮吸収薬のメリットはなんといっても、内服できなくても経皮的に投与可能なことである。それゆえに安易に用いられているという面もあるが、モルヒネ相当120mg/日以上といったオピオイドが経皮的に投与できるというのは導入当時としては画期的な出来事であった。

その他のメリットとして、便秘の副作用が明らかに少ないことが挙げられる。デメリットは、血中濃度が上がるまでに時間がかかることである。貼付剤を