

別冊 医学のあゆみ

がんの免疫制御

—研究と臨床の最前線

編集 河上 裕 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門

CONTENTS

B5判/164頁
定価(本体4,000円+税)

はじめに—ヒトがん免疫学の進歩と免疫療法開発の現状

■がんにおける免疫病態

炎症とマクロファージによるがんの発生・進展機構
がん免疫編集機構—がんに対する免疫系の二面性作用
担がん生体における免疫病態

■効果的ながん免疫療法に必要な技術開発とその臨床応用

【腫瘍抗原の同定とがんワクチン】

がん幹細胞を標的としたがんワクチン療法の展望
—効率的かつ抜本的な第4の抗悪性腫瘍ストラテジー
WT1ペプチドがんワクチン
革新的癌ワクチン、H/K-HELPの開発
—ショートペプチドからヘルパー/キラーロングペプチドへの移行
がんワクチンと抗体併用による抗腫瘍機構
cDNAマイクロアレイ解析とHLAトランスジェニックマウスを利用した
理想的な腫瘍抗原ペプチドワクチン療法の開発

【免疫調節剤の開発と臨床応用】

TLR3免疫アジュバントの開発
免疫抑制の克服による抗腫瘍免疫応答増強の可能性
—抗腫瘍免疫応答の抑制解除
PD-1免疫チェックポイント阻害による癌免疫療法
化学療法・分子標的薬による免疫応答増強

【培養免疫細胞を用いた免疫療法】

iPS細胞由来のミエロイド細胞のがん治療への応用
—TAP欠損iPS細胞に由来する増殖性を有するミエロイド細胞
人工抗原提示細胞を用いた免疫療法
生体内樹状細胞を標的とする人工アジュバントベクター細胞の開発
T細胞輸注療法
肺癌に対するがん免疫細胞治療におけるNKT細胞の有用性—臨床研究の経験から
V γ 9V δ 2T細胞を用いたがん免疫治療
がん免疫療法のために有用なヒト樹状細胞サブセット

■がん患者の免疫評価

癌患者における免疫モニタリング—評価法と国際標準化



●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610

FAX. 03-5395-7611

緩和ケアでの神経ブロックと 脊髄鎮痛法

服部 政治^{1,2} 立花 潤子¹

畔柳 綾² 西本 雅²

¹がん研究会有明病院がん疼痛治療科

²東京女子医科大学麻酔科学教室ペインクリニック科

臨床麻酔 Vol. 39 / No. 12 (2015-12)

別 刷

真興交易(株)医書出版部

緩和ケアでの神経ブロックと 脊髄鎮痛法

服部政治^{1,2} 立花潤子¹

畔柳綾² 西本雅²

¹がん研究会有明病院がん疼痛治療科

²東京女子医科大学麻酔科学教室ペインクリニック科

はじめに

緩和ケアが発達されるようになって20年、タベンタドール、メサドンまで使用できるようになり、がん疼痛管理の選択肢は増えた。しかしながら、どんなオピオイドが発売されても耐え難い痛みに苛まれたままの患者がまだまだ存在する。そういった患者の多くは、仕方がないものとして鎮静をかけられたりもする。麻酔科やペインクリニックの医療技術をベースに持つわれわれには、そういった場面でも除痛できる技術がある。鎮静薬を使用する前に提供できる技術を持っているということを忘れてはならない。本稿では、麻酔科・ペインクリニック医師として提供することのできる神経ブロックと脊髄鎮痛法について概説する。

1. 神経ブロック療法

神経ブロックには、神経を破壊するための

キーワード：がんの痛み、神経ブロック、脊髄鎮痛法

Seminar

Neurolysis and Spinal Analgesia for Cancer Pain Management in Palliative Care

Seiji HATTORI^{1,2}, Junko TACHIBANA¹, Aya KUROYANAGI² and Miyabi NISHIMOTO² (¹Department of Cancer Pain Management, Cancer Institute Hospital of JFCR, ²Pain Clinic, Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University)

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

がん研究会有明病院がん疼痛治療科

ブロックと局所麻酔薬で一時的に痛みを軽減させて痛みの悪循環を取り除くためのブロックがある。がんの痛みに対して行われるブロックは前者であることが多い。手術麻酔や非がん性慢性疼痛のペインクリニックで行う末梢神経ブロックも有効なこともあるが、がん疼痛では反復したブロック治療よりも、神経破壊のようにPermanentなブロックが必要となることが多い。ここでは神経破壊について概説する。

■ 神経ブロックの適応

図1に示すように、痛みの部位によって適応となる神経ブロックはさまざまである。適応としてよくあるのは、オピオイドの全身投与では痛みの軽減が図れない局在した痛みがある場合、オピオイドの副作用によって増量ができないと判断された場合などである¹⁾。参考までに当院がん疼痛治療科での治療方法選択のアルゴリズムを図2に示す。神経ブロックは、大きく内臓痛に対する神経ブロックと脊髄神経系に対する神経ブロックとに分けることができる。

■ 内臓痛に対する神経破壊

神経破壊の良い適応となり、最も効果が顕著なのは膵臓癌、胆管癌などでみられる上腹部の内臓痛に対する腹腔神経叢ブロック(図3)である。Oliveiraら²⁾の報告によると、内臓痛に対する神経ブロック(神経破壊)は患者のQOLを改善し、

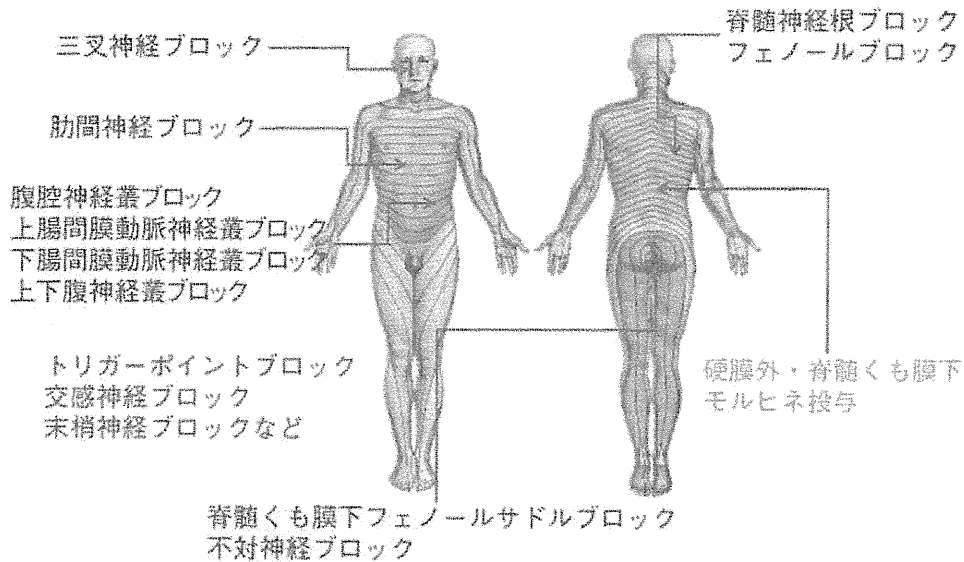


図1 がんの痛みに行う Intervention.

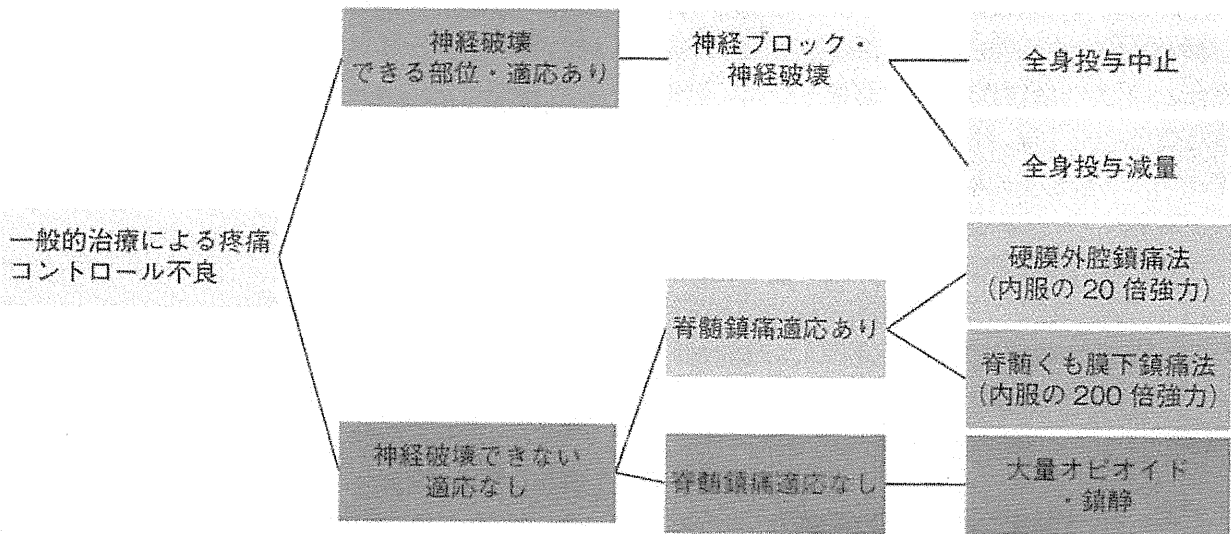


図2 がん研有明病院：がん疼痛治療科の治療指針 (治療困難例).

オピオイド使用量を減量させ、オピオイドによる副作用の軽減にも寄与している。また、骨盤内臓痛に対する上下腹神経叢ブロックでは神経ブロック後3週間にわたりオピオイドの使用量を40%に減量できたとの報告もある³⁾。より早期に実施(たとえば手術時)すると生命予後が長くなるとする報告もある⁴⁾が、実臨床では、医療者が適応と判断しても、まだ痛みがそれほど強くないときには患者自身が希望しないことが多く、早期実施はなかなか実現しにくい。

3 脊髄神経系に対する神経破壊

神経破壊をする場合、頸部脊髄神経系、腰部脊髄神経系は四肢の運動を司るため基本的には選択しない。その領域の鎮痛が必要と判断した場合は、硬膜外鎮痛などの脊髄鎮痛法を選択する。それ以外の痛み、たとえば胸壁の浸潤、肋骨転移、胸壁の皮膚転移、肛門部痛、会陰部痛などでは神経破壊の適応となる。胸部では胸部脊髄神経根ブロックまたは胸部脊髄くも膜下フェノールブロックなどが実施される。肋間神経ブロック(神経破壊)も

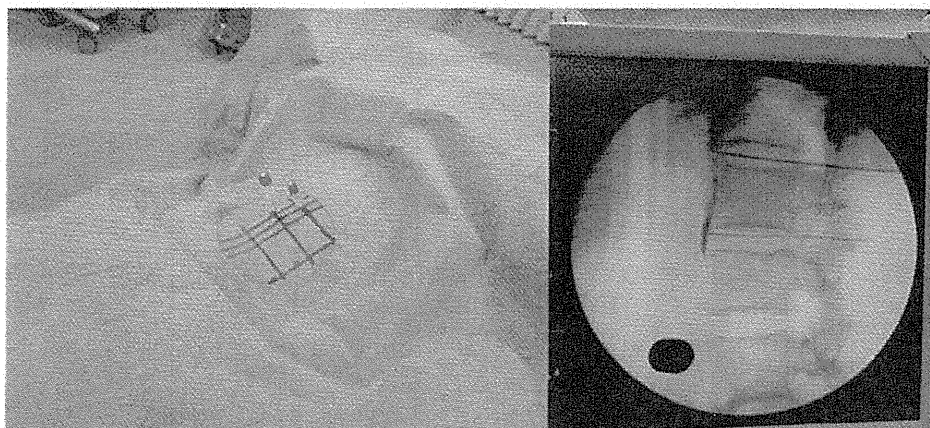


図3 腹腔神経叢ブロック(経椎間板法)(神経破壊:99.5%無水エタノール).

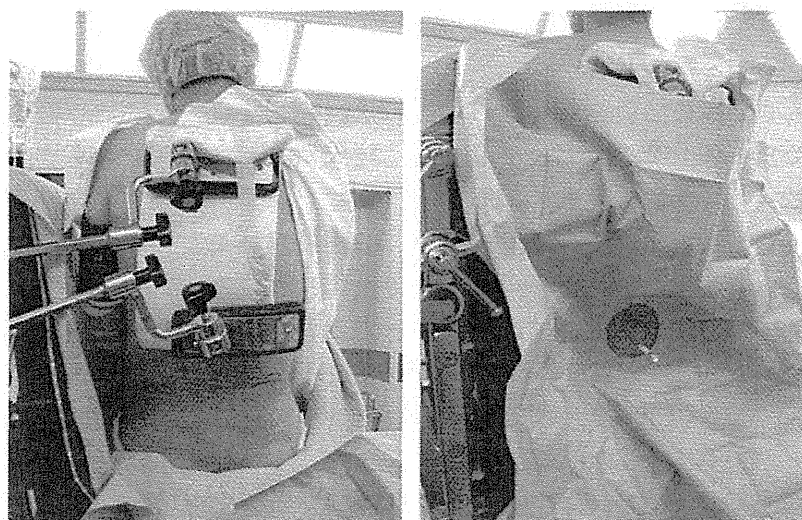


図4 フェノールサドルブロック(7%または10%フェノールグリセリン).

良い適応になる。また、肛門部、会陰部痛に関してはフェノールサドルブロックが良い適応になる(図4)。実施に当たっては、その副作用、合併症についてよく説明する。特にフェノールサドルブロックでは排尿障害など膀胱直腸障害が起こることが多く事前の説明は必須であり、時間的な余裕があれば、事前に高比重ピバカインなどでテストブロックをして鎮痛効果や合併症について体験してもらってから実施を決定した方が良い。

2. 脊髄鎮痛法

鎮痛薬の全身投与ではコントロールが不十分で、

神経ブロックの適応がない場合は脊髄鎮痛法を検討する。脊髄鎮痛法には硬膜外腔鎮痛法と脊髄くも膜下腔鎮痛法の2つがある。

■ 硬膜外腔鎮痛法

オピオイドの増量では対処できないとき、オピオイドの副作用などでそれ以上増量することができないとき、そして主治医、本人、家族が同意したときに実施する⁵⁾。当院ではなるべく早く対応できるように病棟処置室で実施することが多い。感染症などあれば個室で実施することもある。皮膚デルマトームと一致する部位の近傍の硬膜外腔にカテーテルを留置する。内臓痛の場合はT₈₋₁₂の

表1 硬膜外腔・脊髄くも膜下腔鎮痛法に使用する薬物 (例) :
 モルヒネ経口換算 200 mg/day 以下の患者の場合の開始量

	オピオイド*	局所麻酔薬	生食	総量	設定
硬膜外腔モルヒネ PCA **	モルヒネ	0.25% レボブピバカイン		300 mL	持続投与 4 mL/hr
	30 mg (3 mL)	60 mL	237 mL		レスキュー 4 mL/回 LOT *** 30分
脊髄くも膜下腔モルヒネ PCA	モルヒネ	0.5% 脊髄くも膜下麻酔用ブピバカイン (高比重または等比重)	生食	100 mL	持続投与のみ 0.5 mL/hr
	10 mg (1 mL)	16 mL	83 mL		

*硬膜外腔・脊髄くも膜下腔投与にはモルヒネを使用する。

** PCA : patient-controlled analgesia.

*** LOT : lock out time.

いずれかの棘間を刺入点にすることが多い。

がんの痛みの治療ではモルヒネと局所麻酔薬の混合液を用いる。持続投与する際の薬物の調整例を表1に示した。薬液投与にはなるべく機械型 patient-controlled analgesia (PCA) ポンプ (図5) を使用し、痛みの度合いによって設定を変更してタイトレーションを試みる。フェンタニルは本邦では 50 μ g/mL と低濃度の製剤しかないので増量することが難しく、がんの痛みではなく術後疼痛など痛みが軽減していく病態に対して使用することが多いため表1からは割愛した。

また、使用しているオピオイドがモルヒネ経口換算で 200 mg を超える場合は、適宜モルヒネの量を増量して開始量を調整する。当院での目安としては経口換算 (1日量) の 20 分の 1 量 (1日量) としている (例: モルヒネ換算 400 mg/day = 硬膜外 20 mg/day)。

硬膜外腔カテーテルが留置され PCA ポンプが開始されると、痛みが急激に減衰し、それまで使用していた全身投与オピオイドが相対的に過量となる可能性があり、傾眠、呼吸抑制などの症状出現に注意が必要である。これを予防するための対策については決まった方法はないが、当院では硬膜外モルヒネ PCA が開始されたら全身投与を半分量に減らし、退薬症状出現時にはレスキュー (1時間量) で対処している。痛みを観察しながら、

半減/day のペースで全身投与量を減量しながら硬膜外モルヒネ PCA をタイトレーションしていく。

硬膜外腔モルヒネ PCA でコントロールがついた場合、皮下埋め込み型ポートと接続することで、事故抜去、カテーテル切断、感染リスクなどを最小限に抑えることが可能である。しかしながら、硬膜外鎮痛法では投与薬液量が 100 mL/day と多くポンプの充填が 2~3 日に 1 回となるため、在宅での管理は容易ではない。どちらかという病院での管理に適しているといえよう。

2 脊髄くも膜下腔鎮痛法

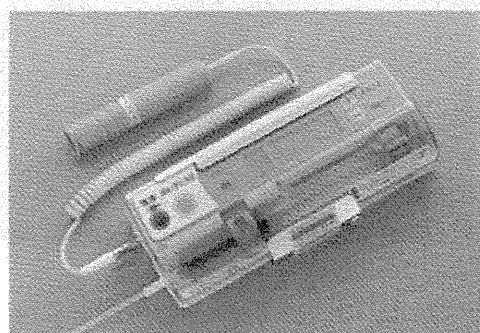
脊髄くも膜下腔鎮痛法は、モルヒネを使用すると硬膜外腔の 10 倍の鎮痛効果が得られるとされている。また、硬膜外腔鎮痛法とは異なり脳脊髄液中に薬液を拡散させるため、濃度を調整した少用量の薬液量で済む点が利点である。たとえば、モルヒネ 0.1 mg/mL 溶液を 0.5 mL/hr で投与した場合、硬膜外モルヒネ 0.1 mg/mL 溶液を 5 mL/hr で投与したものと同様の鎮痛効果を期待できる。前者では薬液量が 12 mL/day (100 mL 充填ポンプで 8.3 日)、後者では 120 mL/day (300 mL 充填ポンプで 2.5 日) となり、脊髄くも膜下鎮痛法の方が在宅での痛み治療継続に適していると言える。



i-fusor PLUS : JMS 社製



CADD-Legacy ポンプ :
スミスメディカル社製



TE-361 テルフュージョン小型シリンジポンプ :
テルモ社製

図5 機械型 PCA ポンプの例.

適応は、硬膜外腔鎮痛法と同じく、オピオイドの増量では対処できないとき、オピオイドの副作用などでそれ以上増量することができないとき、そして主治医、本人、家族が同意したときである。当院では、硬膜外腔鎮痛法でコントロールができた後に在宅を目指した痛みの治療法として実施することが多い。在宅へは感染、自己抜去、カテーテル切断などのリスクを最小限にする目的で、脊髄くも膜下カテーテルを埋め込み型ポートと接続する手術をした上で移行している(図6)。

合併症として最も多いのは、硬膜穿刺後の頭痛である。年齢が若いほど発現リスクは高くなるが、通常は数日で改善することが多い。1週間以上遷延する場合は、硬膜外 blood patch を実施する⁹⁾。

脊髄くも膜下モルヒネ鎮痛法は PCA で開始してタイトレーションが終了したら持続投与のみとし、突出痛に対しては経口または全身投与で

対応する。

運用上の問題としては、患者が脊髄くも膜下鎮痛法でやっと痛みが軽減して自宅に帰りたい、地元に戻りたいと思えるようになっても、地元の医療機関から管理や対応を拒否されたために、当院で最期を迎えざるを得ない症例が少なくないという点である。

まとめ

緩和ケアの領域では、“すべての医師が実施可能な痛みの治療法”を広く普及させることに昔から取り組んでおり、一部成功している。麻酔科・ペインクリニックで培った技術を発揮できる場合は、“すべての医師が実施可能な痛みの治療法”はもちろんのこと、それでもコントロールできない痛みまで含めた治療計画を立てられることが強みである。経口、貼付薬などで痛みのコントロールができない場合は、躊躇することなく皮下注射や

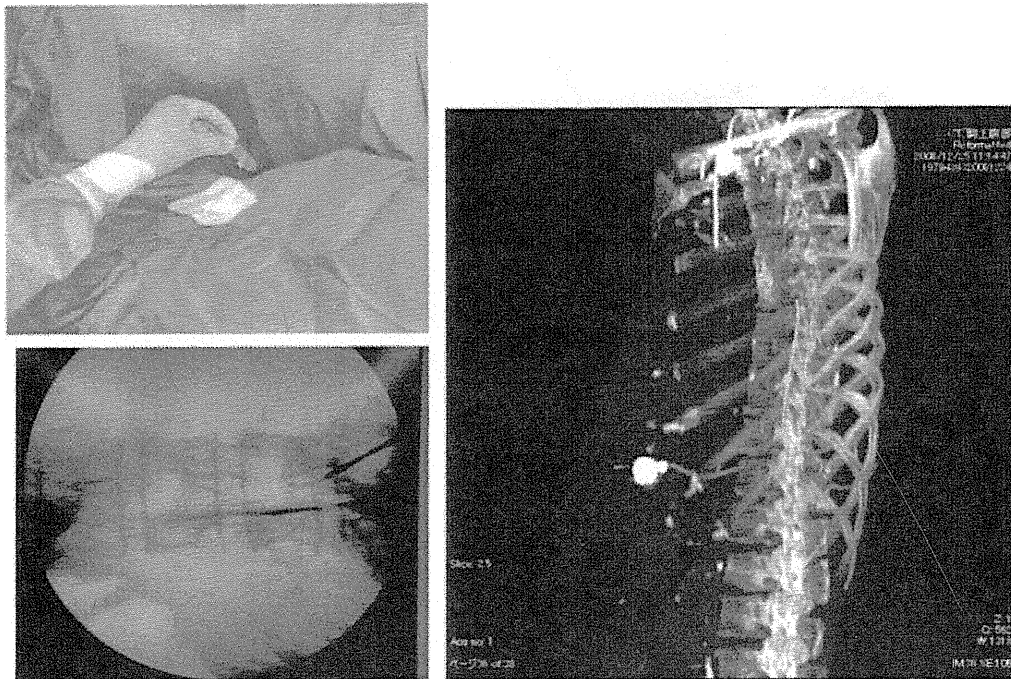


図6 脊髄くも膜下カテーテル+皮下ポート設置術。

静脈内投与で痛みの軽減ができるかどうかを検討し、そして鎮痛薬の全身投与での痛みの軽減ができないと判断した場合は、神経ブロック療法の適応を検討する。適応がなくても、次には脊髄鎮痛法を検討できる。残された短い時間で、素早く痛みを軽減するための治療計画が立てられるのである。

よく問題となるのは、脊髄鎮痛法をすると転院させることができない、退院させることができないなど、対応先がないという理由から治療の選択肢から外されるという矛盾である。脊髄鎮痛法の適応の1つに、「対応できる社会的環境があること」という点が挙げられているのは事実であるが、“対応先がないから”という理由で、適応となる治療をせずに痛みを見過ごすよりは、実施した上で対応先と交渉する姿勢のほうが患者のことを考えた本来の緩和医療の考え方ではないかと考えている。

文献

- 1) Hattori S: Spinal analgesia and neurolysis. In: Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care (2nd ed). Edited by Bruera E, et al. Florida, CRC Press, 2015
- 2) De Oliveira R, dos Reis MP, Prado WA: The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004; 110: 400-8
- 3) Plancarte R, De Leon-Casasola OA, el-Helay M, et al: Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Reg Anesth Pain Med* 1997; 22: 562-8
- 4) Lillemoe KD, Cameron JL, Kauffman HS, et al: Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 1993; 217: 447-57
- 5) Lema MJ: Invasive analgesia techniques for advanced cancer pain. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 127-36
- 6) Turnbull DK, Shepherd DB: Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91: 718-29

* * *

