

## 綜 説

# がん緩和療法における薬物治療の基本

浜 善 久

信州大学医学部附属病院  
がん総合医療センター緩和ケアチーム

## Basic Drugs Management of Palliative Medicine

Yoshihisa HAMA

Comprehensive Cancer Center, Palliative Care Team,  
Shinshu University Hospital

**Key words:** palliative medicine, non steroidal anti-inflammatory drugs, opioid analgesics, adjuvant analgesics, symptom management

緩和医療, 非ステロイド性抗炎症薬, オピオイド鎮痛薬, 鎮痛補助薬, 症状マネージメント

### I はじめに

がん患者の包括的ケアにおいて痛みの管理は必要不可欠である。前号では緩和ケアの理念とがん性疼痛の特徴やその評価についての概略を述べたが<sup>1)</sup>, 今回は実際に臨床の場で行われるケアに対する, 薬物療法を中心に述べてみたい。

### II 疼痛マネージメントのアプローチ

がん性疼痛における疼痛コントロールの基本は World Health Organization (WHO) による「WHO 方式がん疼痛治療法」<sup>2)</sup>が標準的であり, 有効であることも確立されている<sup>3)</sup>。その詳しい内容は前号でもふれたが,

- ① 痛みの診断は聞くことから始め, 治療は説明からはじめるべきであり, 心身両面からのアプローチが必要である。
- ② まず痛みに妨げられない睡眠の確保を行い, 次に安静にしていれば痛みが消えている状態の確保, その上で身体を動かしても痛みが消えている状態の確保と段階的な治療目標を設ける。
- ③ がん自体の持続性の痛みには適切な鎮痛薬を用いて5つの原則(経口投与を基本とする・時間を決めて正しく投与する・除痛ラダーにそって効力の順に薬を選ぶ・患者ごとに適量を決めて投与する・そのうえで

細かい点に配慮する)に従い投与する。  
に集約される。

特に痛みの程度に応じて順次適切な薬剤を選択していく「除痛ラダー」は薬物による疼痛コントロールの基本であり, 十分に理解しておく必要がある(図1)。このラダーは痛みを疼痛スケールに基づき, 軽度・中等度・高度に分けた場合に痛みの強さに合わせて使用する鎮痛薬の選択を示している。

このラダーに従い, 各段階で使用される薬物について説明したい。

### III WHO 除痛ラダー

#### A 第一段階 鎮痛薬(非オピオイド)

第一段階の軽度の痛みで使用される非オピオイド鎮痛薬にはアセトアミノフェンと非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)があり, 定期投与を基本とする。痛みが増強し, ラダーの第二から第三段階になってオピオイドを開始しても, この非オピオイド鎮痛薬を中止せず継続することが勧められている。非オピオイド鎮痛薬は痛みに対して有効限界がある天井効果が認められる。

1. アセトアミノフェン(アセトアミノフェン®, ピリナジン®, カロナール®など)

頭痛など日常でもさまざまな状況で使用される薬剤で, 抗炎症効果はないが消化管や血小板機能への影響などの副作用が軽度で腎機能障害時にも使用可能である。作用機序は不明な点があるが, 脳などの中枢神経内で痛みの原因となるプロスタグランジン(PG)の

別刷請求先: 浜 善久 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院  
がん総合医療センター

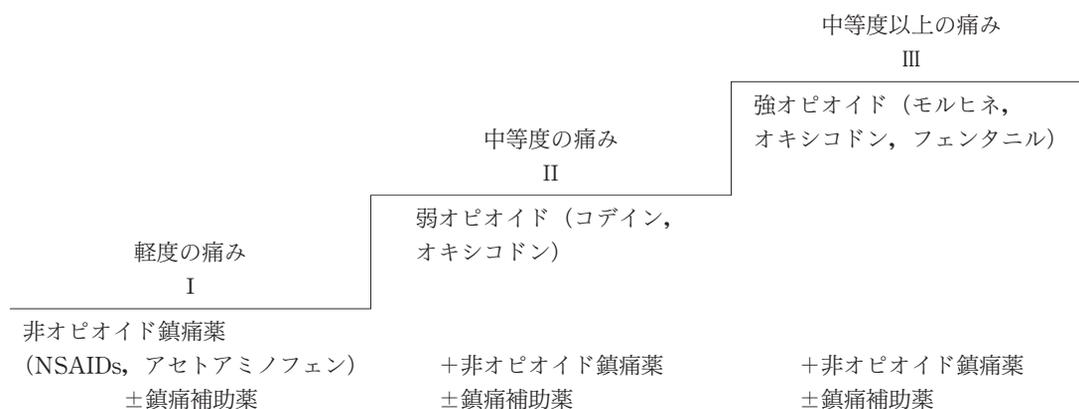


図1 WHO 除痛ラダー

産生に関与するシクロオキシゲナーゼ (COX) への抑制作用があると推測されている<sup>3)</sup>。このため後述する NSAIDs と作用機序が異なり、NSAIDs との併用でも相乗効果があるとされる。肝で代謝されるため長期の服用で特に肝疾患やアルコール常習者は肝障害のリスクが増加する。我が国での1日最大使用量は1,500 mg/日と欧米の4,000 mg から6,000 mg/日に比べ極端に少ないが、安全性を考慮すると1日4,000 mg 程度まで可能と考えられている。

2. NSAIDs (アスピリン<sup>®</sup>, ボルタレン<sup>®</sup>, ロキソニン<sup>®</sup>, ハイベン<sup>®</sup>, ロピオン<sup>®</sup>など)

NSAIDs は末梢の侵害受容体が、がん組織などによる炎症や圧迫による刺激により起きる痛み特に有用であるとされる。その機序は局所で組織障害が起こり、アラキドン酸からの変換酵素である COX の働きを阻害することで PG の合成を抑制し鎮痛効果を発揮する。また、侵害受容体からの有害な刺激を減少させたり、神経障害性疼痛などのシグナルの機能障害を引き起こす脊椎ニューロン内の COX を阻害する作用も合わせ持ち、中枢性に作用するオピオイドと併用することで痛みをダブルブロックして質の高い鎮痛効果が得られる。NSAIDs は骨転移の他に、肉腫やリンパ節の腫脹による筋や筋膜の進展や機械的圧迫、がん性リンパ管炎に起因する皮下組織の機械的進展、腹腔内や胸腔内の腫瘍の急速な増殖に伴う腹膜・胸膜の機械的伸展、抗がん治療による炎症や硬結による痛みなどにも有効である。COX についても近年従来から知られている COX-1 というすべての組織に発現しているタイプの他に COX-2 という炎症下で誘導され疼痛などを増強させるタイプの存在が判明し、この COX-2 を選択的に阻害する薬剤も使用されている。NSAIDs

の副作用には重篤なものとして胃腸障害、腎障害、抗血小板作用、ナトリウム貯留による浮腫があり、胃腸障害は、① 年齢が75歳以上、② コルチコステロイドの併用、③ アスピリンの併用、④ 抗凝固薬の併用、⑤ 血小板が5万/ $\mu$ l 以下、⑥ 消化不良の症状、⑦ 消化性潰瘍や消化管出血の既往などがあげられ使用に注意が必要である<sup>4)</sup>。このリスクは COX-2 選択性の NSAIDs で減少し、ミソプロストール (サイトテック<sup>®</sup>) の様な胃保護剤やプロトンポンプ阻害剤を用いることで改善が可能である。ただし最近 COX-2 選択性の薬剤は逆に血栓形成を促進させ心血管のリスクを上げる報告もあり注意が必要である。また腎機能は COX-1 だけでなく COX-2 も機能維持に関与するため、すべての NSAIDs で注意が必要である。緩和医療領域における NSAIDs の選択に際しては全身状態が悪い患者に使うことを考慮し鎮痛、抗炎症、解熱のそれぞれの作用の他に副作用に十分配慮する必要がある。

## B 第二段階 鎮痛薬 (弱オピオイド)

第二段階は中等度の痛みに対応する痛みで、非オピオイド鎮痛薬が十分な効果を上げない時に追加投与する。この段階以降に使用される薬物はアヘン (= opium) に由来するオピオイドと呼ばれ、オピオイド受容体に働くものが含まれる。オピオイド受容体には  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  という3種類のタイプが知られており、薬物によって親和性が異なることが知られている。

### 1. コデイン (リン酸コデイン)

第二段階に用いられる薬の代表的なものはコデインである。コデインは肝臓で代謝されモルヒネとなり鎮痛効果を発現する。弱オピオイドを使用するにあたり① 非オピオイド鎮痛薬の代わりに投与するのではなく、非オピオイド鎮痛薬に加えて併用すべきであるこ

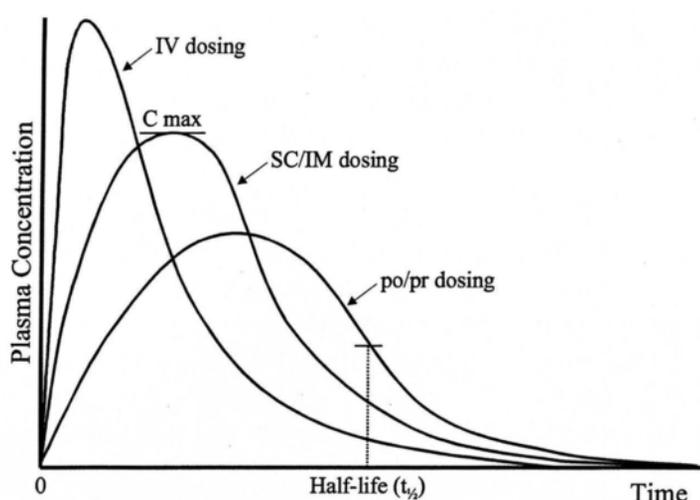


図2 投与経路によるオピオイドの動態  
 C max：最高血漿濃度  
 Half-life ( $t_{1/2}$ )：半減期  
 経口 (po) 直腸 (pr) 皮下注 (SC)  
 筋注 (IM) 静注 (IV)  
 オピオイドの1回投与の場合の体内動態。  
 投与経路によりカーブが異なる。

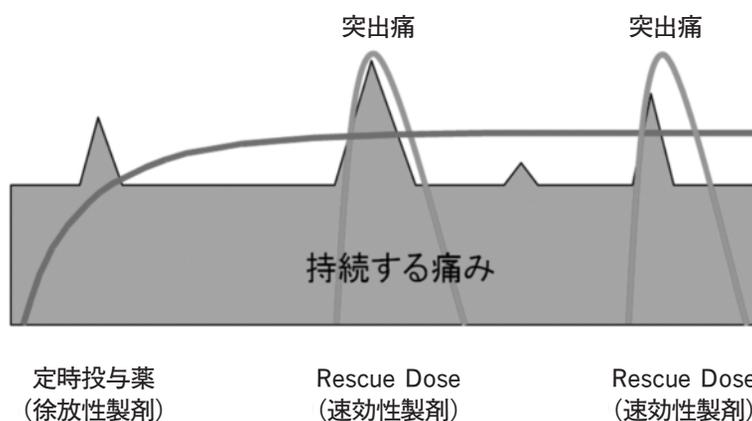


図3 突発痛 (breakthrough pain) とレスキュードーズ

と、② 適切量を時間を決めて規則正しく投与されているにもかかわらず、不十分な時はモルヒネなどの強オピオイドに切り替えること、③ 他の弱オピオイドへの切り替えは無意味であることを念頭に使用すべきとされている<sup>5)</sup>。使用例としてはリン酸コデイン 120 mg/日 (1回投与量 30 mg × 4回) 程度で開始し嘔気・嘔吐、便秘、眠気などの副作用に注意して投与する。コデイン 30 mg の鎮痛効果はアスピリン 600 mg とほぼ同等とされ、コデイン 100 mg から 120 mg は経口モルヒネの 10 mg 程度と同等とされている。WHO 方式がん疼痛治療法ではモルヒネが使用できない国が多く存在することを考慮しリン酸コデインの使用を推奨しているが、最近はこの第二段階を必ずしも経ないで第三段階の強オピオイドを少量から使用する場合もある。またペンタゾシン (ソセゴン<sup>®</sup>) はがん性疼痛に関しては短時間作用の薬であり精神依存や身体依存症状の発現や有効限界があるため推奨されていない。

**C 第三段階 鎮痛薬 (強オピオイド)**

この段階では中等度から高度の痛みを用いる強オピオイドを第一段階の薬剤に追加投与する。モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルが臨床ではよく使用されているが、使用にあたってはオピオイドの薬理学的特性を理解することが大切で、正しいオピオイドの使用方法につながると考える。

図2はオピオイドの1回投与の場合の体内動態を示す。すべてのオピオイドは似通った性質を持つが各投与経路で最高血漿濃度 (C max) が異なってくる。経口投与もしくは経直腸投与の場合は60~90分後、皮下注や筋注の場合で30分後、静注の場合は6分でC maxに到達する。また肝代謝と腎代謝の割合で規定される半減期 ( $t_{1/2}$ ) はモルヒネ、オキシコドンおよびそれらの代謝産物はおおよそ3~4時間である<sup>6)7)</sup>。

また、がんの痛みの特徴である突発痛 (breakthrough pain) と呼ばれる一過性の激痛が出現する場合、鎮痛薬の追加 (レスキュードーズ) で苦痛を取り除くことがある (図3)。レスキュードーズとしては1日の服

表1 各オピオイドの性質

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
剤形	経口剤 (速効性, 徐放性), 坐薬, 注射剤	経口剤 (速効性, 徐放性), [注射剤 (複方)]	貼付剤, 注射剤
結合する受容体	$\mu 1, \mu 2$	$\mu 1, \mu 2$	$\mu 1$ (高容量では $\mu 2$ にも)
代謝酵素	グルクロン酸抱合	CYP3A4 CYP2D6	CYP3A4
代謝物	M3G (45%) M6G (10%)	ノルオキシコドン (主代謝物) オキシモルフォン (微量)	ノルフェンタニル
代謝物の活性	M3G なし M6G あり	ノルオキシコドン なし オキシモルフォン あり	なし
特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>豊富な剤形</li> <li>データーの蓄積多い</li> <li>M6G に活性あり, 腎機能低下時に排出遅延による遷延起きやすい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>強オピオイドだが5 mg より製剤があり中程度の疼痛から使用できる</li> <li>催吐作用やせん妄, 皮膚搔痒などはモルヒネより軽度</li> <li>神経障害性疼痛にも有効とされる</li> <li>主代謝物に活性がないため腎機能低下時でも使用しやすい</li> <li>単剤の注射剤はない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\mu 1</math>選択性が高く<math>\mu 2</math>に由来する便秘などの副作用が少ない</li> <li>催吐作用やせん妄はモルヒネより少ない</li> <li>主代謝物に活性がないため腎機能低下時でも使用しやすい</li> <li>貼付剤は用量の微調節が困難</li> <li>速効性の経口剤がなくレスキューにはモルヒネ速効性剤を使用</li> </ul>

用量の5~15%が必要で, C max に到達しても痛みが取れない場合, レスキュードーズは追加可能である。有効性があり, かつ副作用のリスクを減らすためには, もともとベースで使用している薬剤と同じ種類のオピオイドの速効製剤が望ましい。モルヒネ, オキシコドンは経口薬で同じ種類の速効製剤が存在するが, フェンタニルパッチが使用されている場合は代替の速効製剤としてオプソ® などの経口のモルヒネが用いられることが多い (むろんフェンタニルの点滴静注でも可能ではあるが準備が煩雑であるためあまり現実的ではない)。

オピオイドの導入時, 「精神依存」と「身体依存」について医療者や患者本人と家族が不安を感じることもあるが, 薬への欲求のあまりその獲得に執着を示し, 薬物乱用を伴う「精神依存」はがん患者に疼痛目的で使用するにあたっては発生せず, むしろ不安感やためらいからオピオイドを少ない量で投与し, 十分な鎮痛が得られないといった弊害を起こしやすい。また, オピオイドを突然中断したり, 拮抗薬を投与した時に起こる, 腹痛・下痢, 発汗, 頻脈, イライラ, 流涙などの退薬徴候を特徴とする「身体的依存」は, すべての患者に生じる生理的反応で, 1日おきに10~20%の

減量を行うことで回避できる。したがって身体依存は精神依存の予告徴候ではない。また, 「耐性」とは疼痛緩和を維持するためのオピオイドの量が時間とともに増える現象であり, 耐性が精神依存の予告徴候ではない。精神依存, 身体依存, 耐性はそれぞれ異なった状態であり, 理解が必要である<sup>8)</sup>。

各オピオイドの特徴 (表1)

#### 1. モルヒネ

モルヒネはオピオイド鎮痛薬のなかでも長い間の使用経験と研究がなされており, 主軸となる基本薬剤である。適切な使用で有効限界がなく,  $\mu$ オピオイド受容体に作用し, 鎮痛 (中枢神経・脊髄に作用), 鎮静, 幻覚などの精神作用, 呼吸抑制 (脳幹の呼吸中枢のCO<sub>2</sub>に対する反応性低下), 鎮咳, 催吐 (延髄の化学受容体への刺激が嘔吐中枢へ伝わる), 便秘などの消化器作用 (アセチルコリンの遊離抑制とセロトニンの遊離亢進による蠕動低下), 排尿困難 (尿管平滑筋の緊張と膀胱壁進展刺激の抑制), 皮膚搔痒 (血管拡張によるヒスタミン遊離) などが認められる。代謝は主に肝臓で行われ, 鎮静・鎮痛作用のある morphine-6-glucuronide (M6G) と活性作用のない morphine-3-glucuronide (M3G) になり尿中に排泄される。こ

のため、腎機能が低下している患者はM6Gが蓄積し、眠気・鎮静などの副作用が出現しやすい。代謝を受けず未変化のままモルヒネとして効果を発揮する量は、投与量の20～30%程度とされる。剤形が経口薬・坐薬・注射薬と豊富なため患者の状態によって投与経路を選択できる利点がある。また経口薬には速放性と徐放性の製剤があり、それぞれ作用時間は4～6時間と8～12時間で、24時間効果が持続するものもある。

a) モルヒネ速放性製剤（塩酸モルヒネ末、オプソ®）

これらの製剤はレスキューとして使用されることが多い。内服後10分程度で効果が出現し、前述のごとくC maxは60～90分後であり、半減期は約3時間である。オピオイドの初期導入として用いることもあるが、血中濃度を維持する場合は4時間ごとの1日6回の投与が必要となる。塩酸モルヒネ末は散剤として服用する他に水やゼリーなどと一緒に服用する方法があり嚥下力の低下した患者に投与可能である。オプソはモルヒネ水をアルミパウチで包装したもので保存性や携帯性に優れている。5 mg (2.5 ml) と10 mg (5 ml) があり、ソルビトールなどが添加され味覚は甘酸っぱい。

b) モルヒネ徐放性製剤（MS コンチン®, カディアン®カプセル・スティック, ピーガード®, パシーフ® など）

速放性製剤のモルヒネ製剤では効果持続時間が短いため、疼痛コントロールには頻回の服用が必要であったが、モルヒネを特別な成分でコーティングすることで徐放化したものである。MSコンチン®錠（10 mg・30 mg・60 mg）は徐放性製剤の代表格で食事の影響を受けず、1日2回の内服で濃度の維持が可能である。カディアン®は直径が1.0～1.7 mmのペレットと呼ばれる小さな球状の粒が充填されたカプセルとそのままアルミパウチに包装されたスティックがあり、1日1回の内服で効果の持続が期待できる。ペレットは小さいため、そのままでも内服しやすく、胃管などから投与する方法も可能である。効果発現までに時間がかかるためレスキューとしての使用は困難であり、咀嚼で粉砕などを行うと徐放性が失われ急速にモルヒネが吸収される点に注意が必要である。

c) 坐薬（アンパック®坐薬）

アンパック®坐薬（10 mg・20 mg・30 mg）は経口が困難な場合に使用されるが、吸収が速やか（約30分）で吸収効率も高く持続時間が長い（約10時間）ため、1日3回、8時間ごとの定時使用の他にレスキューとしても使用可能である。ただし肛門から挿入できる

回数や回数には限界があることを常に考慮すべきである。人工肛門や下痢や下血、肛門や直腸に病変がある場合の使用は推奨されず、持続皮下注入などに変更する。

d) 注射薬（塩酸モルヒネ注）

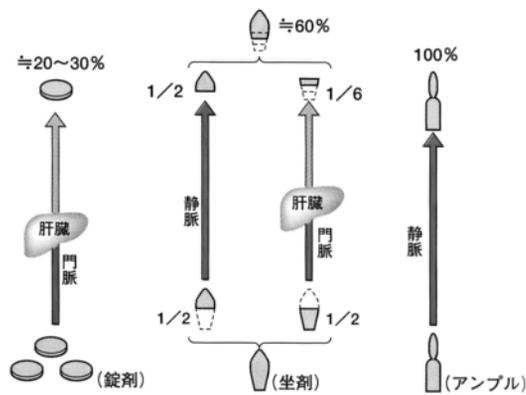
モルヒネ注射剤は経口や坐薬に比べ効果発現までの時間がかかるとも短い、持続して投与することで安定した効果を得ることができる。筋注では発現効果までに時間がかかること、ワンショットの静注は急速に血中濃度が上昇し危険な副作用も発現することから避けるべきで、投与方法は持続静注または持続皮下注を選択すべきである。中心静脈カテーテルが留置されているなど点滴ルートが確保できている患者では、モルヒネ専用の投与調整が可能な輸液ポンプなどにつなぎ調節を行うことが望ましい。最近では持続静注と持続皮下注の血中濃度や鎮痛効果は同等であるとされ<sup>9)</sup>、血管確保を必要としない簡便性と重篤な感染症を起こす危険が低いと持続皮下注が汎用されている。刺入部位として前胸部は体位に影響されないため好まれるが、皮下の吸収量の上限は1日あたり20 ml程度（< 1 ml/時間）であるため、投与調整が可能なポンプでこの量を超えないよう濃度調整が必要である。レスキューに対しては1時間分の投与量を早送りすることで対応する。

なお、より少量で長時間の効果を期待する目的で、硬膜外やくも膜下腔へのモルヒネ投与方法があるが、副作用が発現しやすいことやカテーテルの感染に注意が必要である。

モルヒネの投与経路の選択は患者にとってもっとも管理が容易で楽な方法を選ぶべきであるが、経路の変更の際には投与量の調節が必要である（図4）<sup>10)</sup>。

2. オキシコドン（オキシコンチン®, オキノーム®, パピナール®）

オキシコドンはアヘンからモルヒネとコデインを製造する過程で生じるテバインから半合成されたアヘンアルカロイドでモルヒネ同様に有効限界がなく、 $\mu$ 受容体に作用して鎮痛・鎮静作用を示す。催吐作用やせん妄、皮膚掻痒などはモルヒネより軽度であるためモルヒネが副作用のため継続困難な場合、切り替えることで症状の緩和が期待できる。また神経障害性疼痛にも有効とされる。オキシコンチン®錠（5 mg・10 mg・20 mg・40 mg）は2003年から使用可能となった塩酸オキシコドンの徐放性製剤で、同様のモルヒネ徐放性製剤であるMSコンチン®と比較し、錠剤の皮膚



	経口	坐薬	注射	
変更後	塩酸モルヒネ末・散 塩酸モルヒネ水 MSコンチン錠 カディアン パシーフ ビーガード	アンベック坐薬	持続皮下注 持注静注	硬膜外
変更前				
経口	塩酸モルヒネ末・散 塩酸モルヒネ水 オプソ MSコンチン錠 カディアン パシーフ ビーガード	1	1/2	1/3 1/15 1/20
坐薬	アンベック坐薬	2	1	2/3 1/7
注射	持続皮下注 持注静注 硬膜外	3	3/2	1 1/5
			7	5 1
			15~20	

図4 モルヒネの投与経路変更に伴う調整 (文献10 一部改)

の溶出時間が短いため効果発現が早く、血中濃度の低下は緩やかで鎮痛時間の持続が長い。また、経口投与した場合、肝臓では約60%が代謝を受けず初回通過し、モルヒネに比べて利用率が高い。鎮痛作用はモルヒネの約1.5倍である(経口モルヒネ製剤とオキシコンチン®錠の鎮痛効力比は2:3となる)。肝機能低下時は作用の遷延の可能性があり慎重な投与が必要であるが、代謝産物の薬理作用がほとんどないため腎機能低下時は比較的安全に投与可能である。強オピオイドであるがオキシコンチン®錠 5mg は除痛ラダーの第二段階から使用可能であり、適応となる痛みの幅が広く、副作用もモルヒネに比べ、低~同程度であるため、初期導入を含めオピオイドの第一選択となりつつある。徐放性製剤であるため粉碎を行わないことや糞便中に抜け殻(ゴーストピル)が排出されるが、効果に影響ないことを事前に患者に説明することが必要である。

オキノーム®散 (2.5mg・5mg) はオキシコンチンの速放性製剤で2007年より使用可能となった。オプソ®などのモルヒネ速放性製剤に代わり、同じオキシコドンであるオキシコンチンのレスキューや初期導入に用いられている。

パピナル®は複方オキシコドン注射薬(塩酸オキシコドンと塩酸ヒドロコタルニン;アヘナルカロイドでオピオイドの増強作用を有する)でありモルヒネ不耐症や重度の腎機能障害時に有効とされるが、臨床報告例は少なく一般的に使用頻度は少ない。

### 3. フェンタニル

フェンタニルはフェニルピペリジン誘導体の合成麻薬で、心血管系影響が少ないことから主に全身麻酔時に使用されてきた。鎮痛効果はモルヒネの100~150倍と強力で、オピオイド受容体のなかでもμ1(脊髄より上位の鎮痛, 多幸福感, 縮瞳, 徐脈, 低体温, 尿閉, 悪心・嘔吐, 掻痒)に親和性が強く, μ2(脊髄レベルの鎮痛, 身体依存, 鎮静, 眠気, 呼吸抑制, 便秘)に弱いことから眠気, 呼吸抑制, 便秘の副作用の発現が少ない。肝臓で代謝され尿中に排泄されるが代謝産物(ノルフェンタニル)には薬理作用がない。

#### a) 貼付剤(デュロテップ®パッチ)

フェンタニルは分子量が小さく、また脂溶性が高い性質があり経皮吸収に適しているためデュロテップ®パッチ(2.5mg・5mg・7mg・10mg)が2002年から、がん性疼痛治療剤として使用されている。フェンタニル作用の発現は緩徐で、最大効果発現までにほぼ1日を要し3日間(72時間)効果が持続する。このため鎮痛効果が出るまで、経口速放性製剤のレスキューで対応する必要がある。簡便な方法で使用できる一方、痛みの激しい急性期は細かな調節が困難であり、タイトレーションを行った上での使用や他薬剤からの変更で安定した効果を発揮する。パッチを貼るのは胸, 上腕, 大腿など平らで脂肪の多い面が適しており通常は前胸部に貼ることが多い。また貼付後, 約30秒間は手のひらでしっかり押さえ, 縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにするなどの配慮が必要である。フェン

タニルの吸収量は皮膚との接触面積に依存し、発熱など皮膚温が上昇すると吸収が増加するため注意が必要である。

#### b) 注射薬（フェンタネスト®注）

麻酔時のみ適応のあった注射剤も2004年に保険適応となった。持続静注や皮下注でタイトレーションの目的で急性期の痛みの激しい時期に使用することが多い。

以上、WHO 除痛ラダーを薬剤の選択順序にまとめると以下に要約される。

- ① まだ疼痛治療を受けていない軽度の痛みの場合はアセトアミノフェンやNSAIDsなどの非オピオイド鎮痛薬から開始する。
- ② 適切量まで非オピオイド鎮痛薬を増量しても効果が十分でない時は軽度から中等度の痛みに用いる弱オピオイド鎮痛薬を追加する。
- ③ それでも効果が十分でない時には中等度から高度の痛みに用いる強オピオイド鎮痛薬に切り替える。
- ④ 鎮痛薬の選択にあたっては患者の予後は関係なく、初診時より激しい疼痛の場合などは強オピオイド鎮痛薬のモルヒネから開始するなど、痛みの程度によってどの段階からはじめてもよい。

#### IV モルヒネの増量とレスキュードーズ

初回導入量から翌日の鎮痛効果と副作用の評価を行い、一般的には痛みが残っており、眠気がなければ30～50%の増量を行い、痛みがなく、眠気が強い場合は30～50%の減量を行う。眠ってしまうために痛みを訴えられない場合があるので注意深い観察が重要で、高齢者や肝・腎機能の低下している患者では慎重な対応が必要である。また、前述の突発痛の出現には定時投与とされているオピオイドのモルヒネ1日換算量の1/6の速放性製剤をレスキュードーズとして用いるが、持続注射の場合モルヒネの1日量の1/6をワンショットで静注することは危険であり、持続注射の速度を速めることで対応する。通常は1日投与量の1時間分を早送りして効果を判断する。

#### V オピオイドの副作用と対策

オピオイドを使用すると特徴的な鎮痛以外の症状が認められる。これらの症状に対しあらかじめ対策を講じないと患者を安楽にするどころかかえって苦痛を与えてしまう。主な副作用と対応策について述べる。

- ① 便秘：過半数以上の頻度で出現し、原因は小腸か

ら大腸における蠕動運動の低下により内容物の通過時間の遅延、水分の吸収促進による。また肛門括約筋の緊張増加により便の排出が困難になる。このため蠕動運動の促進と腸内での水分保持がポイントとなり、具体的には大腸刺激性下剤（プルゼニド®, ラキシベロン®）、浸透圧性下剤（カマ）などが用いられる。

② 嘔気・嘔吐、めまい：経口モルヒネでは開始時に30～50%の患者に認められる。原因は延髄外側網様体の背側に位置する嘔吐中枢（VC；vomiting center）が刺激されるためであり、その経路は4つに大別される。1つ目は第4脳室にある化学受容器（CTZ；chemoreceptor trigger zone）の直接刺激による経路。2つ目は消化管や肝の神経終末からの刺激が迷走神経や交感神経の求心路を通りCTZを経るか、もしくは直接VCに至る経路。3つ目は前庭器からの刺激がVCに至る経路。4つ目は大脳皮質からの刺激がVCに至る経路である。したがって制吐薬として選択されるものはCTZに作用し刺激を減じる抗ドーパミン薬（ノバミン®, セレネース®, ウインタミン®など）や、消化管の運動低下・胃内容物の停留を改善する消化管運動促進薬（プリンペラン®, ナウゼリン®など）、体動時の吐き気など前庭器の過敏が原因と考えられるものには抗ヒスタミン薬（トラベルミン®など）が有効である。抗ドーパミン薬は錐体外路症状が出現することがあり注意が必要である。また、便秘が原因となることがあり、便秘対策も必須である。

③ 眠気：どのオピオイドにも生じる副作用であるが、生活の質を低下させる場合に治療の対象となる。痛みがない場合は50%前後の減量で反応を確認する。オピオイドによる眠気はリタリン®やカフェインの使用の他に、モルヒネ・オキシコドンからフェンタニルへのオピオイドの変更が有効なことが多い。オピオイドが単独で原因とはならない場合があり、腎機能障害（特にモルヒネ：活性代謝物の蓄積）、脳転移、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、低酸素、貧血、眠剤や抗不安薬、抗うつ薬の相互作用についても検討する。

④ せん妄（錯乱・幻覚）：せん妄が出現すると患者本人はもちろん、家族に大きな驚きや悲嘆を与えてしまう。このための確な状態の把握と迅速な対応が求められる。麻薬というイメージから原因がすぐにモルヒネにあると考えがちだが、投与開始時や増量直後の場合を除き、数週間経って出現したものは脳転移、高カルシウム血症、抗精神薬の使用など他の原因が考えられる。したがってオピオイドの減量の前に、せん妄の出

現時期を的確にとらえ、検討することが必要である。薬物療法としてはハロペリドール（セレネース<sup>®</sup>）を少量より使用し症状が改善するまで増量を行う。セレネース<sup>®</sup>の使用が多量となり、長期に及ぶ場合は錐体外路症状が現れることがあるため、抗パーキンソン薬を用いて予防することがある。

⑤ 呼吸抑制：がん疼痛治療のためにモルヒネを適正使用するかぎり問題となる頻度は少なく、特に経口の場合は非常に少ない。しかしモルヒネにより呼吸抑制が起こりうる条件として、モルヒネの皮下・筋肉内・静脈内への急速な注射による急激な血中濃度の上昇が起きた場合や過量投与の場合、また肝・腎機能低下時にモルヒネの減量を行わなかった場合や神経ブロックなどで急激な除痛が得られた場合（痛みの持続自身がモルヒネの呼吸抑制に拮抗するため）などがある<sup>11)</sup>。舌根沈下などに対し気道の確保を行うとともに酸素の投与や呼吸回数が低下し、PaCO<sub>2</sub>が上昇している時には拮抗薬であるナロキソン<sup>®</sup>の投与を行う。ナロキソンは半減期が60分程度と短いため、繰り返しの投与が必要となる場合がある。

これらの副作用の他に⑥ 排尿障害、⑦ 搔痒感、⑧ 口渇、⑨ 異常発汗などが認められることがあるが、的確な症状の把握と対応が必要である。

### VI 各症状におけるオピオイドの使い分け

患者の状態や疼痛の強度や性質により最適なオピオイド、投与経路を選択することを心がける。年齢や腎不全の有無によっても投与量を調節することが肝要である。

たとえば仙痛を伴う場合は腸管の蠕動抑制目的でモルヒネやオキシコドンの使用が適切であるが、消化管

閉塞の危険が高い場合は消化管運動抑制が少なく、経口困難となっても投与可能なフェンタニルの使用が望まれる。また神経因性疼痛を伴う時はオキシコドンの使用が推奨され、咳や呼吸困難の増悪が予想される場合はモルヒネの使用が望まれる。

### VII オピオイドの併用

従来オピオイドは他の種類のオピオイドとは併用せずに単独での使用が原則であるが、特殊な状況下では併用して症状の緩和を行う場面がある。たとえばフェンタニルを使用しているも経口でのレスキューはモルヒネかオキシコドン速放製剤で対応可能であるし、またフェンタニル貼付時の呼吸困難には10~20 mgの少量のモルヒネを併用することで症状緩和が可能である。また、消化管閉塞を避ける目的でフェンタニルを使用しているも腸蠕動が強い時は、やはり少量のモルヒネを併用することがある。

### VIII オピオイドローテーション

オピオイドを別のオピオイドに変更することをオピオイドローテーションといい、① 副作用の軽減や回避、② 鎮痛効果の改善、③ 投与経路の変更、④ 鎮痛効果の耐性形成の回避を目的に行われる（図5）。たとえばフェンタニルはモルヒネ、オキシコドンに比べ嘔気・嘔吐の頻度が低いいため変更されることがある。また、ローテーションを行うにあたり各オピオイド製剤のモルヒネを基本とした時の力価や投与経路により体内動態が異なることを考えなければならない（表2）。ローテーションのポイントは以下の通りである<sup>12)</sup>。

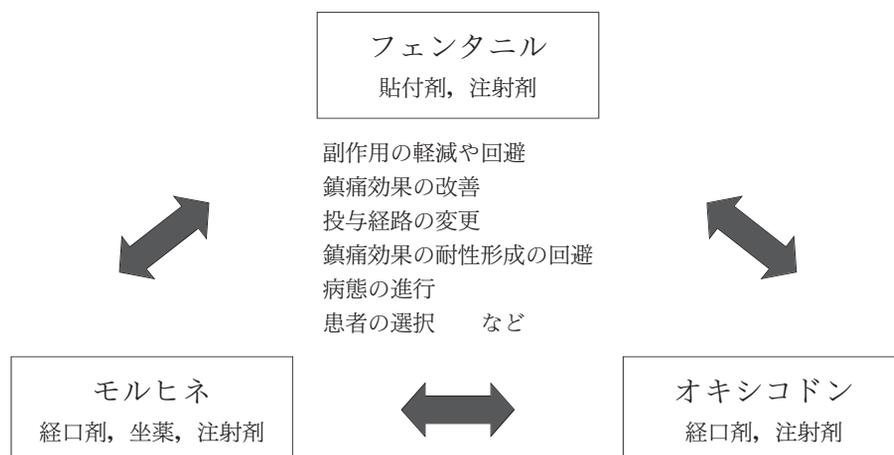


図5 オピオイドローテーション

表2 換算表

MSコンチン カディアン パシーフ ピーガード	60 mg (30-90)	120 mg (90-150)	180 mg (150-210)	240 mg (210-270)
オキシコンチン	40 mg (20-60)	80 mg (60-100)	120 mg (100-140)	160 mg (140-180)
デュロテップ	2.5 (0.6 mg/day)	5 (1.2 mg/day)	7.5 (1.8 mg/day)	10 (2.4 mg/day)
レスキュー モルヒネ	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
レスキュー オキシコドン	5-7.5 mg	10-15 mg	20 mg	25-30 mg

- ① 換算比を参考に投与中のオピオイドから変更するオピオイドの等力価の量を求める。
- ② 変更する量が多い時は半量の力価で換算し、その後の状態を見ながら調節する。
- ③ モルヒネとオキシコドンの間でのローテーションは等力価の量の25～50%減量して開始し、その後状態を見ながら調節する。
- ④ フェンタニルパッチに変更する場合は等力価の量で行い減量しない。
- ⑤ オキシコドン、フェンタニルパッチからモルヒネに変更する場合は、腎機能が悪い症例では著しい鎮静や呼吸抑制が生じることがあり注意する。
- ⑥ モルヒネやオキシコドンからフェンタニルパッチに変更する場合は第1回目の貼付時に最後の徐放剤の内服を1回だけ行い、以後はレスキューで対応する。
- ⑦ モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルからブプレノルフィン（レパタン<sup>®</sup>）、ペンタゾシン（ソセゴン<sup>®</sup>、ペンタジン<sup>®</sup>）への変更は同じ $\mu$ 受容体作用を介し、オピオイドの鎮痛作用を弱め退薬徴候を生じるため禁忌である。

#### IX 鎮痛補助薬

オピオイドでは、痛みの軽減が自覚されない場合やオピオイドを増量しても副作用ばかりが強くなる場合、また明らかに神経障害性疼痛が疑われオピオイドでは取れにくい痛みには、通常は鎮痛薬として用いないが、ある種の痛みには有効な薬剤として鎮痛補助薬を使用することがある。痛みの質から原因を推察し、病気の時期により種類や開始量を考慮する。ただし保険適応外の薬剤を多く含むため、使用にあたっては十分な検討

が必要である<sup>12)</sup>。

- ① 抗うつ薬：ぴりぴり、じんじんするような持続痛で選択されることが多く、下行性疼痛抑制系をセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害することで賦活する。トリプタノール<sup>®</sup>、テトラミド<sup>®</sup>、トレドミン<sup>®</sup>などが代表的である。副作用として眠気、ふらつき、口渇、尿閉、悪心嘔吐があり、せん妄の原因となることがあるため注意が必要である。
- ② 抗けいれん薬：発作性の痛みで使用されることがあり、神経膜上のNaチャンネル発火の抑制作用による。また筋のけいれん抑制と抗不安・鎮静作用を併せ持つ。ランドセン<sup>®</sup>、テグレート<sup>®</sup>、デパケン<sup>®</sup>が代表的であるがトピックとしては2006年より本邦でもギャバペンチン（ガバペン<sup>®</sup>）が登場した。ガバペン<sup>®</sup>はシナプス前膜のCaチャンネルを抑制することで興奮性アミノ酸であるグルタミン酸やサブスタンスPの放出を抑制し効果を発揮する。眠気が問題となる場合があるが灼熱痛、電撃痛、アロディニアの改善率が高く効果が期待できる。実際臨床の場では300 mg/日より開始し、症状を見て増量しているが、症状緩和は他の鎮痛補助薬より優れている印象をもつ。
- ③ 抗不整脈薬：メキシチール<sup>®</sup>、キシロカイン<sup>®</sup>に代表される薬剤で神経障害性疼痛の他にがん性腹膜炎の痛みに対して用いられる。Naチャンネル遮断により効果を発揮する。他の鎮痛補助薬が眠気、ふらつきで充分量が投与できない時の代替、併用薬として用いられ、内服困難な場合は点滴での投与が可能である。副作用として胃部不快感、嘔気・嘔吐、血中濃度上昇に伴う意識障害、痙攣がある。
- ④ NMDA受容体拮抗薬：NMDA受容体は脊髄後角

における受容体の活性化で痛みの増強が認められ、オピオイド鎮痛効果の減弱や終末期の急激な痛みの増強に関与する。セロクラール<sup>®</sup>、メジコン<sup>®</sup>、ケタラール<sup>®</sup>が併用して使用される。

⑤ ステロイド：直接浸潤を伴わない神経障害性疼痛、がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞、上大静脈症候群、腰部神経障害に伴う下肢の浮腫、頭蓋内圧亢進、肝腫大に伴う緊満や嘔気・嘔吐、骨転移に伴うサイトカインなど炎症性メディエーターの抑制などに用いられ、鎮痛効果を得る。

⑥ その他（ビスフォスフォネートなど）：骨転移痛の臨床的特徴は局在のはっきりとした圧痛を伴う持続性の痛みと体動に伴う痛みの増強が認められることである。体動時の痛みはオピオイド受容体の少ない感覚神経（A $\delta$ 線維）を介しており、転移に伴う炎症が付着筋に及ぶと筋攣縮が発生し、刺すような痛みを伴う。ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞が放出するプロ

トンを抑制することで痛みの伝達の抑制し、また骨格の不安定性を改善させることで合わせて骨の痛みを改善する。

## X ま と め

がん性疼痛はがんの進行度や予後とは関係なく、適切な方法を用いて積極的に取り除くべきである。モルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬は薬物療法の中核をなす薬剤で、使用するにあたっては特徴や副作用などを含め熟知が望まれる。また、オピオイド鎮痛薬も万能ではなく、取れにくい痛みが存在することを理解し、鎮痛補助薬の使用法にも慣れる必要がある。

謝 辞：本稿の作成にあたり、御協力をいただいた薬剤部、井出貴之先生はじめ緩和ケアチームの皆様へ感謝いたします。

## 文 献

- 1) 浜 善久：緩和ケアの理念とがん性疼痛の特徴. 信州医誌 55 : 233-238, 2007
- 2) Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N, Hansberry J, Kraybill BM, Stillman M, Panke J, Everly R, Syrjala K : Implementing guidelines for cancer pain management : Result of a randomized controlled clinical trial. J Clin Oncol 17 : 361-370, 1999
- 3) Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR : Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs. Proc Natl Acad Sci USA 96 : 3275-3280, 1999
- 4) 恒藤 暁, 内布敦子：系統看護学講座 別巻10 緩和ケア. 恒藤 暁, 内布敦子 (編), 緩和ケアの歴史, 第1版, p 138, 医学書院, 東京, 2007
- 5) 武田文和 (監訳)：トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント, pp 39-42, 医学書院, 東京, 2003
- 6) Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ : Peak plasma concentrations after oral morphine : a systematic review. J Pain Symptom Manage 16 : 388-402, 1998
- 7) Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R : Mathadone in man : pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. Clin Pharmacol Ther 18 : 180-190, 1975
- 8) 武田文和 (編)：モルヒネの依存性に対する恐怖の背景. がん患者の痛みに対するモルヒネの適応と実際, pp 134-141, 真興交易, 東京, 1995
- 9) Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES : A prospective within-patients cross-over study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 13 : 262-267, 1997
- 10) 的場元弘：がん疼痛治療のレシピ (2007年度版), pp 87-88, 春秋社, 東京, 2006
- 11) 国立がんセンター中央病院薬剤部 (編)：オピオイドによるがん疼痛緩和, pp 162-165, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006
- 12) 国立がんセンター (編)：緩和ケアの基本計画のための都道府県指導者研修会資料；WHO 方式がん疼痛治療法 (オピオイド鎮痛薬), 2007

(H 19. 10. 29 受稿)