

【第108回生涯教育講座】

がんの痛みを緩和する

さい とう よう し
齊 藤 洋 司

キーワード：がんの痛み，緩和ケア，オピオイド

緩和ケアのWHOの定義では、「緩和ケアとは、生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者と家族の痛み，その他の身体的，心理社会的，スピリチュアル問題を早期に同定し適切に評価し対応することを通して，苦痛を予防し緩和することにより，患者と家族のQuality of Life (QOL)を改善する取り組みである」と示されている。いずれも，全人的に人の痛みを捉えることと，病気の早期，診断時から緩和ケアが必要となることが強調されている。決して，終末期医療，ターミナルケア，看取りの医療と混同しないことが大切である。

がんの痛みを理解し，その緩和のための基本的な知識と実践を習得することが，がん医療に携わるすべての医師に求められている。このことは，がん対策基本法の基本概念である，「がん患者の意向を十分尊重したがん医療提供体制の整備」として，「がんに対する研究の推進」，「がん医療の均てん化の促進」と並ぶ3つの柱の1つに位置づけられるものである。これを踏まえ，平成24年6月に施行された「がん対策推進基本計画」において，がんと診断されたときからの緩和ケアの推進が重点的に取り組むべき課題として示されている。

緩和ケアは，手術療法，化学療法，放射線療法とともにがん医療の基本的アプローチである。2010年，New England Journal Medicineに報告された臨床研究結果では，転移のある非小細胞肺癌患者において，診断後早期に緩和ケアを介した群では標準治療群に比べ患者のQOLや気分障害が改善しただけでなく，生存期間の有意な延長が示されている。緩和ケアも他の抗がん治療と同じようにがん治療の1つとして捉える根拠は他にも多くあり，がんの痛みの緩和は医師にとって必ず身に着けておく基本的事項といえる。

ここでは，がんの痛みとその緩和の実践について概説する。

1. がんの痛み緩和の基本

がんの痛み緩和の実践的基本は，WHOの3段階緩和ラダーである（図1）。痛みの強さに応じ

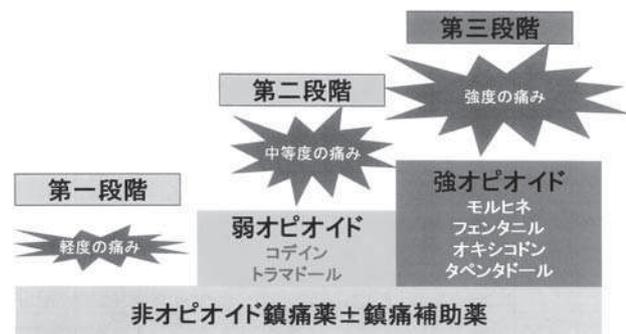


図1 がんの痛み緩和の基本 (WHO ラダー)

Youji SAITO

島根大学医学部麻酔科学 附属病院緩和ケアセンター
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

てどのように薬物を選択するかが示してある。第1段階は、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) やアセトアミノフェンなどの非オピオイド鎮痛薬を用い、第2段階からリン酸コデインやトラマドールなどの弱オピオイドを、第3段階からモルヒネ、オキシコドンなどの強オピオイドを用いる。どの段階においても、痛みの強さ、性状に合わせて鎮痛補助薬を併用する。痛みの強さに応じた段階設定であり、第1段階より順に一段ずつ進める必要はなく、痛みが強いものであれば最初から第2段階、第3段階の選択を行ってもよい。

鎮痛薬を使用するにあたって原則となるのが以下の5つである。

- 1) 経口薬から始める (by mouth)
- 2) 時間を決めて規則的に用いる (by the clock)
- 3) WHO のラダーに沿って用いる (by the ladder)
- 4) 患者ごとの個別的な量で用いる (for the individual)
- 5) 患者ごとの詳細な配慮をする (with attention to detail)

このようながんの痛み緩和に対する基本的な方法を安全、適切に実践するにあたって、重要なことは、痛みの特徴の理解、痛みの評価、鎮痛薬の選択である。各項目について以下に述べる。

2. 痛みの特徴

痛みは誰もが知っているが、理解するのは難しい。国際疼痛学会の定義では、「実際に何らかの組織損傷が起こったとき、あるいは組織損傷が起こりそうなとき、あるいはそのような損傷の際に表現されるような、不快な感覚および感情体験」とされている。学術的に表現すればこのような定義が適切であるが、理解は難しい。日常診療で患

者、家族とともに共通に認識するには、痛みは嫌なものと考えてのがよい。痛みは直感的に不快であり、嫌なものである。生体機能にとってみても痛みは嫌なものである。痛みすなわち侵害刺激が入ると、血圧が上がり頻脈になり、呼吸も早くなる。これは、循環や呼吸にとって嫌なものである。痛みがあれば生体は苦しい状態になる。生体機能にとっても痛みは嫌なものである。日常生活ではどうであろう。痛みがあると、食欲も出てこない、眠れない、いろいろなことに意欲が向かない、心配、不安がひろがる。人が生活するにも痛みは嫌なものである。このように考えると痛みはできるだけないほうがよい。痛みの理解が難しい大きな理由の一つは、痛みは絶えず変化することにある。痛みの制御機構は複雑であり、痛みは容易に変化する。これを担っているのが神経可塑性である。痛みは伝達を過剰にする機構と伝達を抑制する機構がいずれも発達している。痛みの刺激が入ると伝達系が感作され、小さな刺激、例えば非侵害刺激に対しても痛みを伝えるようになる。一方、痛み伝達を抑える機構も多くあり、強い力を持っている。一般に、中脳から延髄を中枢とする下行性疼痛抑制系により脊髄への侵害入力を抑えられている。この抑制系が弱まると痛みを伝えやすくなる、すなわち治り難い強い痛みが出てくる。また、この下行性疼痛抑制系に作用する薬物を用いて疼痛緩和を行っている。この代表的な薬物が強い鎮痛作用を持つオピオイドである。

1) 持続痛と突出痛

持続痛は1日の大半を占めるような長く続く痛みであり、突出痛は持続痛の有無や程度に関わらず急に発生する一過性の痛みである。突出痛はさらに、表1に示されるように、予測できる突出痛、予測できない突出痛、定時鎮痛薬の切れ目の痛み、

表1 突出痛のサブタイプ (文献1) p24より引用)

	体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
1 予測できる突出痛*	歩行, 立位, 坐位保持などに伴う痛み (体動時痛)	排尿, 排便, 嚥下などに伴う痛み	姿勢の変化による神経圧迫, アロディニアなどの刺激に伴う痛み
2 予測できない突出痛			
1) 痛みの誘因があるもの*	ミオクローヌス, 咳など不随意的動きに伴う痛み	消化管や膀胱の攣縮などに伴う痛み (疝痛 ^{*1})	咳, くしゃみなどに伴う痛み (脳脊髄圧の上昇や, 不随意的動きによる神経の圧迫が誘因となって生じる)
2) 痛みの誘因がないもの	特定できる誘因がなく生じる突出痛		
3 定時鎮痛薬の切れ目の痛み	定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって, 定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み		

※: 痛みの誘因のある, 「予測できる突出痛」と, 「予測できない突出痛」のうち「痛みの誘因があるもの」をあわせて, 「随伴痛」^{*2}と呼ぶことがある。

に大きく分けられる。予測できる突出痛は, 予測できる刺激によって生じる急な痛みであり, 意図的な体動に伴って生じる体動時痛がその代表である。突出痛の誘因となることを予防的に回避することができる。食事をするための姿勢をとることなど誘因が避けられない場合, オピオイドの経口投与では30-60分前に, 静脈内投与では直前にレスキュー薬を予防投与することで対応する。予測できない突出痛は, 痛みの誘因があるがいつ生じるかを予測できない場合と痛みの誘因そのものがない場合がある (表1)。誘因がない突出痛への対応が大きな課題であり, 迅速に効果が表れるレスキュー薬を用いることが大切である。近年, 誘因のない突出痛に適したフェンタニルのレスキュー薬2剤が日本でも使えるようになった。

突出痛への対応は, がんの痛みの緩和を適切に行えるかどうかの鍵にもなる。多くのがん患者は, 持続痛と突出痛の両方を持っている。この点を踏まえた痛みのパターンを図2に示す。

2) 侵害受容痛と神経障害痛

侵害受容痛は末梢からの侵害刺激により引き起こされる痛みであり, 生理的な痛み伝達の機序によるものである。侵害刺激としては, 機械的刺激, 熱刺激, 化学的刺激が含まれる。

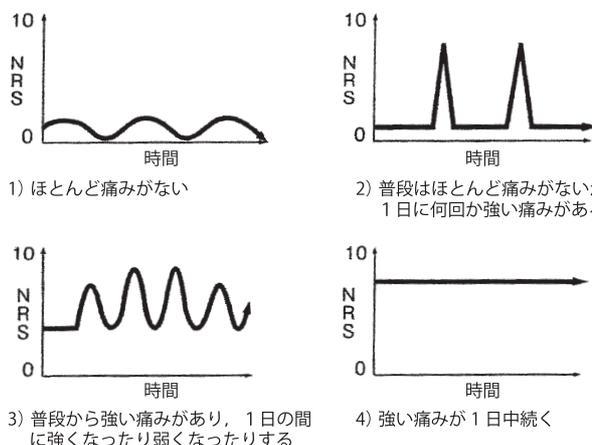


図2 痛みのパターン (文献1) p23より引用)

神経障害痛は体性感覚神経系の直接的な損傷や疾患によって引き起こされる痛みであり, びりびりするような痛み, じりじりするような痛み, 電気が走るような痛みとして表現されることが多い。非侵害刺激によって誘発されるアロディニアや侵害刺激による興奮性が亢進した疼痛過敏などの症状を伴うことも多い。

3) 体性痛と内臓痛

体性痛は内臓以外からの侵害刺激に由来する痛みで, この中には皮膚, 粘膜などからの表面痛と筋肉, 骨などからの深部痛がある。体性痛は鋭い痛みであり, その局在性がはっきりしている。

内臓痛は内臓からの刺激に由来する痛みであり、局在のはっきりしない不快な痛みとして感じられることが多い。関連痛を有することも内臓痛の特徴である。食道、胃、小腸、大腸などの管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓や腎臓など実質臓器の腫瘍による圧迫や炎症、または臓器被膜の伸展などがその侵害刺激となる。

3. 痛みの評価

適切な術後鎮痛を行うためには、痛みの評価が必要不可欠である。痛みを適切に評価することができて初めて、術後鎮痛を適確に調節することができる。代表的な評価法を以下にあげる。

1) Visual Analog Scale (VAS)

VASは、術後痛の臨床的評価によく利用されている尺度である。痛みの程度を100mmの長さの直線上の連続変数で表現するもので、一端が全く痛みのない点(0mm)を、もう一端が最も強い痛みの点(100mm)を示す。VASは簡便で、患者も容易に理解することができる。VASは100までの数値で表されることから、細かい痛みの評価が可能であるが、数値の小さな差はあまり意味を持たない。

2) Numerical Rating Scale (NRS)

痛みの強さを整数値で表す評価法である。痛みのない状態を0、最も強い状態を10とする11段階評価で用いることが多い。

3) Verbal Rating Scale (VRS)

VRSは痛み程度を段階的に分類し、痛みが各段階のどれにあたるかを口頭で表すことによって評価するものである。たとえば、無痛、軽度、中程度、強度などの4段階、または5段階に分類して患者自身が評価する。

4. 薬物による痛みの緩和

痛みを適切に緩和するためには、患者の痛みの性質に応じて定時使用薬とレスキュー薬を組み合わせ用いることが基本となる。薬物の選択は、上述のWHOのがんの痛み緩和のためのラダーを基に行う。

1) 定時投与薬とレスキュー薬

定時投与薬は、1日の大半を占める持続痛に対して使用される鎮痛薬のことであり、非オピオイド鎮痛薬であれば、NSAIDsまたはアセトアミノフェンを定期的に投与する。オピオイドであれば、「毎食後」や「疼痛時」ではなく、時間を決めて定期的に投与する。

レスキュー薬は、突出痛に対して使用する鎮痛薬のことである。非オピオイド鎮痛薬であれば、NSAIDsの1日最大投与量を超えない範囲でNSAIDs1回分を使用する。NSAIDsの1日最大投与量を超えるようであれば、アセトアミノフェンかオピオイドの速放性製剤(short-acting opioid)を使用する。定時投与薬としてオピオイドの徐放製剤を使用していれば、レスキュー薬は徐放性製剤と同じ種類のオピオイドの速放性製剤を使用することが原則である。

2) 鎮痛薬の選択

(1) 非オピオイド鎮痛薬

第一段階での選択薬として、または鎮痛補助薬や第二段階以降に用いるオピオイドと同時に用いる。

(a) NSAID

ステロイド構造以外の抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を有する薬物の総称である。NSAIDの使用時には、ミソプロストールやプロトンポンプ阻害薬などの消化性潰瘍予防薬を併用する。また、

腎機能障害、消化性潰瘍、出血傾向といった副作用に注意を要する。

(b) アセトアミノフェン

アセトアミノフェンはアスピリンと同等の鎮痛作用、解熱作用を有するが、抗炎症作用は非常に弱いと考えられている。近年、用法・用量が改定され、300~1000mg/回、投与間隔は4~6時間以上、4000mg/日までとなった。患者の状態によるが、2400mg分4程度が妥当と考えられる。消化管、腎機能、血小板機能に対する影響は少なく、これらの障害でNSAIDが使用しにくい場合にも用いることができるが、肝機能障害を生じることがある。

(2) オピオイド

WHO ラダーの第2段階ではリン酸コデインやトラマドールなどの弱オピオイドを、第3段階からモルヒネ、オキシコドンなどの強オピオイドを用いる。

(a) コデイン

弱オピオイドに分類され、中等度までの痛みの治療に用いられる。投与されたコデインは体内でモルヒネに変換されることにより効力を発揮する。コデインの鎮痛効果は、モルヒネの1/6~1/10であり、主な副作用はモルヒネとほぼ同様である。

(b) トラマドール

トラマドールの鎮痛効果は、 μ オピオイド受容体に対する弱い親和性とノルアドレナリン・セロトニン再取り込み阻害作用により発揮されると考えられており、作用機序から神経障害性疼痛に効果的であるといわれている。1回100mg、1日400mgが上限である。鎮痛効果はモルヒネの約1/5である。便秘や悪心・嘔吐などの副作用の発生頻度は低い。

(c) タペンタドール

タペンタドールは、トラマドールの μ オピオイド受容体活性とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を強化しつつ、セロトニン再取り込み阻害作用を減弱させたオピオイドであり、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に使用される。徐放性経口製剤であり、1日2回に分けて投与する。弱オピオイドのような天井効果はないが、添付文書上は1日400mgまでとなっている。等鎮痛用量比は、タペンタドール経口：モルヒネ経口：オキシコドン経口=100：30：20 (mg/日) である。

(d) モルヒネ

モルヒネは、多くのがん疼痛緩和ガイドラインにおいて、豊富な使用経験などから第一選択薬として推奨されてきたオピオイドである。経口（速放性製剤、徐放性製剤）、静脈内、皮下、直腸内、硬膜外、くも膜下腔内へ投与可能であり、各投与経路間の換算比が確立している。また、モルヒネは呼吸困難に対する有効性も確かめられている。腎機能障害がある場合には、活性代謝産物であるM-6-Gが蓄積して、傾眠や呼吸抑制などを生じる危険性があるため注意を要する。主な副作用として、悪心・嘔吐、便秘、眠気がある。

(e) オキシコドン

オキシコドンは、経口（速放性製剤、徐放性製剤）および静脈内、皮下へ投与することができる。経口投与時には、第3段階の強オピオイドとしては最低用量から開始できることや、活性代謝産物が微量しか生成されず、腎機能障害による影響を受けにくいことから、化学療法や病状により腎機能障害が生じやすいがん患者におけるオキシコドンの重要性は増している。また、オキシコドンは神経障害性疼痛に対する有効性も報告されている。主な副作用は、モルヒネとほぼ同等である。

(f) フェンタニル

フェンタニルは、静脈内、皮下、硬膜外、くも膜下腔内へ投与することができるほか、脂溶性が高く比較的分子量が小さいため、皮膚および粘膜からも吸収される。経皮吸収型の貼付剤には、24時間型と72時間型があり長時間作用型ではあるが、用量の調節性は劣る。口腔粘膜吸収剤（バツカル錠、舌下錠）は、モルヒネやオキシコドンの速放性製剤よりも吸収が早いいため、より即効性がある（rapid-onset opioid）が、至適用量を決定するのに最低用量からタイトレーションをする必要があり、1回あたりの使用量や1日あたりの使用回数に制限があるなど、使用方法には特徴があり注意を要する。フェンタニルは他のオピオイドに比べて、便秘や眠気が比較的少ない。

(3) 鎮痛補助薬

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で鎮痛効果を高め、特定の状況下で鎮痛効果を示す薬物である。神経障害性疼痛をはじめとするオピオイド抵抗性の痛みに対して、抗うつ薬や抗けいれん薬、抗不整脈薬など多くの薬剤が鎮痛補助薬として使用されている。主な鎮痛補助薬を表2に示す。オピオイドが効きにくい痛みに対しての効果などその臨床的な有用性

表2 主な鎮痛補助薬

分類	薬物
抗うつ薬	TCA アミトリプチリン アモキサピン ノルトリプチリン
	SNRI デュロキセチン
	SSRI パロキセチン フルボキサミン
抗けいれん薬	プレガバリン ガバペンチン バルプロ酸 フェニトイン クロナゼパム
抗不整脈薬	メキシレチン リドカイン
NMDA受容体拮抗薬	ケタミン
中枢性筋弛緩薬	バクロフェン

TCA: 三環系抗うつ薬
SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害剤

は高い。一方、がんによる神経障害性疼痛に対する十分なエビデンスと保険適応がない薬剤が多い。

ま と め

がんの痛みを緩和するための基本事項である、痛みの特徴、痛みの種類、痛みの評価、がんの痛みの薬物療法について概説した。がんの痛みへの対応は、医師として基本的かつ重要な知識、技術であり、緩和ケア研修会などを通して実践的にも均てん化されることが期待される。

参 考 文 献

1) 日本緩和医療学会 編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年度版。東京，金原出版，2014。
2) 高崎真弓，斉藤洋司：研修医のための術後鎮痛ガイドブック。東京，真興交易医書出版部，2001。
3) 橋本龍也，斉藤洋司：フェンタニルのレスキュー製剤。

臨床麻酔2014；38：1563-8。
4) 日本緩和医療学会 編：専門家をめざす人のための緩和医療学。東京，南江堂，2014。
5) 比嘉和夫，岩崎 寛，斉藤洋司 編：ペインハンドブック。東京，南江堂，2008。