

【第134回生涯教育講座】

がん性痛のマネジメント
(在宅ケアのために)なか たに とし ひこ
中 谷 俊 彦

キーワード：がん性痛，オピオイド，医療用麻薬，鎮痛補助薬

はじめに

がんという病気は様々な苦痛症状を引き起こしますが、その中で頻度が高く、多くの方々がこれで苦しmitakunaito願っている症状として「痛み」があります。このがんの痛みのマネジメントは、がん医療に関わる医療者が身につけることが求められているものであります。長引くコロナ禍の中、入院患者との面会制限をせざるを得ない状況において、大切な人たちと貴重な時間を過ごすために、在宅での生活を望まれる患者さん・ご家族は多くおられます。在宅ケアを可能にするための医療用麻薬の使い方についての解説を望むご意見もいただいております。今回この場で生涯教育講座とさせていただきますこととしました。がんの痛みのマネジメントの指標として「新版がん緩和ケアガイドブック」が日本医師会から発行されています¹⁾、世界的に有名なものとして、WHOのガイドライン²⁾、ESMO (European Society for Medical Oncology) のガイドライン³⁾、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラ

イン⁴⁾などが公開されています。

オピオイドおよび麻薬の用語定義

オピオイドとは、「神経などに存在するオピオイド受容体と結合して、モルヒネ様作用をきたす物質」であり、薬学・医学用語である。麻薬とは、「麻薬及び向精神薬取締法で麻薬指定されている物質」であり、法律用語であるため定義上は立場が異なる。患者・家族への説明として、オピオイドという専門用語は理解してもらうことが難しいこと、また医療用麻薬を使用しているときは、法律上「麻薬及び向精神薬取締法」に基づいた規制の対象となるため、正しく使用いただくためにも、麻薬であることの説明を行うことは重要である。麻薬という言葉に拒否反応を示す患者・家族はとも多いが、この拒否反応は当然であり、むしろ正直に気持ちを話してもらう方が良いと私は考えている。医師に遠慮して本当は使用が嫌であることを言わずに、処方された医療用麻薬を自己判断で使用しないリスクの方がより大きな問題となるためである。患者・家族が医療用麻薬を嫌がるのは、一般に広く認識されている、精神依存による悪影響、すなわち薬物乱用 (drug abuse) や嗜癖 (addiction) に陥ることを絶対に避けたいと

Toshihiko NAKATANI

島根大学医学部緩和ケア講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部緩和ケア講座

願っていることにある。痛みの治療として医療用麻薬を正しく使用する場合にはその危険性はとても少ないこと、医療用麻薬を使用せずがんの痛みのマネジメントを行うと不十分な鎮痛しかできず痛みに苦しむことがとても多いこと、正しく使用して痛みのマネジメントを行うことの有用性が医療用麻薬を使用しないことの苦痛よりも遙かに勝ること、医療スタッフが協力してしっかりこれからも診ていくこと・支えていくことをよく説明してご理解をいただくことが欠かせない、と日々の現場で実感している。ここでは、用語を統一するためにオピオイドとする。それぞれのオピオイドで麻薬指定及び未指定についてはその薬品項目中に記載する。

オピオイド使用の基本

定期服用薬：一定量のオピオイドを使用して鎮痛に有効な血中濃度を保つために使用する。オピオイドは有効血中濃度を維持しないと鎮痛効果を発揮しないためである。

痛みが増強した際のレスキュー薬：内服レスキュー薬は服用して効果のない場合は1時間空けて再内服可能である。1回の投与量は、1日使用量の10~20%である。単純に1日使用量の6分の1の投与量でもよい（フェンタニルは除く）。オキシコドン徐放剤を1日30mg服用している場合には、オキシコドン即放剤1回あたり5mgとなる。1日3~4回以下程度であれば許容範囲内で問題はないが、レスキューの使用回数がそれより多い場合は、定期服用薬の投与量を増量すること、レスキュー投与量の増量が必要となる。持続静注、持続皮下注の場合のレスキュー量は、24時間投与量の24分の1、すなわち1時間量をフラッシュする。追加投与までの間隔は30分空けること

を基本とする。

オピオイドの主な副作用（便秘、悪心・嘔吐、眠気）とその対策

便秘：体内に吸収されたオピオイドは腸管にあるオピオイド受容体に結合して、腸管の蠕動運動を抑制することにより生じる。殆ど全ての患者に生じて持続するため便秘対策が必要である。

・末梢性オピオイド誘発性便秘薬：ナルデメジン。オピオイド拮抗薬であるため、オピオイド誘発性便秘症専用の治療薬であり1日1回0.2mgの投与で有効である⁵⁾。末梢性と言うより、これは血液脳関門を通過できないため中枢神経への作用がないオピオイド拮抗薬である。即ち中枢神経で鎮痛効果を発揮しているオピオイド作用の拮抗はできないため痛みを再燃させず、末梢の腸管蠕動運動を抑制しているオピオイド作用を拮抗させて腸管蠕動運動を回復させる効果がある。

・浸透圧作用便秘薬：酸化マグネシウム。硬くなった便に水を引き込む浸透圧作用で軟らかくして排便を促す。従って下痢の際には中止する。注意点として、高齢者で腎機能が低下している場合には、高マグネシウム血症を引き起こす可能性がある。また、この浸透圧作用を有効にするためには酸が必要であるため、H2 blockerやPPIを使用している場合に効果が低下することにも注意する。

・アントラキノン系便秘薬（腸管刺激性下剤）：センノシドやピコスルファートも適宜使用して、適正な排便管理に努める。

・その他の便秘薬（胆汁酸トランスポーター阻害薬：エロビキシバット、浸透圧亢進作用薬：ポリエチレングリコール、クロライドチャンネルアクティベーター：ルビプロストン、グアシル酸シク

オピオイド鎮痛薬の換算表 (1日投与量)

モルヒネ内服	オキシコドン内服	ヒドロモルフォン内服	フェンタニル貼付
30 mg/日	20 mg/日	6 mg/日	1 mg/日 (平均吸収量 0.3mg/日)
↔	↔	↔	↔
↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
モルヒネ持続静注・皮下注	オキシコドン持続静注・皮下注	ヒドロモルフォン持続静注・皮下注	フェンタニル持続静注・皮下注
10~15 mg/日	15 mg/日	1.2 mg/日	0.3 mg/日
↔	↔	↔	↔

ラーゼC受容体アゴニスト：リナクロチドなども、排便状況に応じて併用することも検討する。

悪心・嘔吐：延髄にあるオピオイド受容体にオピオイドが結合することにより、化学受容器引き金帯が刺激されて生じる。これは便秘と異なり殆どの患者に生じるわけではないが、患者にとって辛い症状であるため対策が必要である。頻度としておよそ30~40%とする報告がある⁶⁾。制吐薬としては、抗ドパミン作用を持つプロクロロールペラジン錠毎食前の併用を行う（屯用でも対応可能である）。同系統の作用であるメトクロプラミド毎食前の使用もできる。内服できない場合はハロペリドールの点滴投与を行う。オピオイドによる悪心・嘔吐はおよそ1週間程度で軽快するため制吐薬を終了して経過を診る。抗ドパミン作用薬の副作用としては、錐体外路症状やアカシジア（静座不能）があり、生じた場合には中止する。

眠気：オピオイド使用初期に出現する場合がある。初期に眠気が生じたことでオピオイドを変更すると、以後そのオピオイドは眠気を生じる副作用で困ると患者が認識して再使用することが難しくなるため、眠気が患者にとって不快かどうかを

尋ねる。患者にとって不快でなければ、慣れて軽快するまで継続してみる。不快なときは、他のオピオイドへの変更（スイッチング）を考慮する。各種オピオイドのスイッチングに必要なオピオイドの換算量について図に示す（図オピオイド換算表）。

オピオイド過量の徴候

臨床現場において、オピオイド過量投与の徴候をいち早く見いだすことが大切である。オピオイド過量投与により避けなければならない症状は、呼吸抑制である。オピオイド過量時の呼吸抑制の特徴としては呼吸回数の減少が現れる。10回/分以上あれば問題はない。呼吸回数が10回/分未満となると減量を考慮することが必要で、6回/分以下では一時中止することが求められる。もう一つの臨床徴候は縮瞳である。瞳孔径1mm以下が過量投与の徴候であるため、この場合もオピオイドの減量を行う。

本邦で使用されている主なオピオイド

モルヒネ（麻薬指定あり）

製剤としては、内服徐放錠、内服徐放カプセル、内服徐放細粒、内服即放液、内服即放錠、内服粉

末, 坐薬, 静注・皮下注製剤がある。12時間毎に服用する徐放錠を基本投与して, レスキュー製剤(即放製剤)を突出痛時に服用する。1時間後に再内服可能である。内服開始時には徐放製剤 20 mg/日から始めて, 内服即放製剤は 5 mg/回となる。持続静注・皮下注は 10 mg/日から開始する。痛みのマネジメントだけではなく, 呼吸苦の軽減作用もオピオイドの中では臨床データが多く, その治療として使用されている。代謝物の中枢神経系への作用としてせん妄のリスクがあり, 腎機能が低下している場合の使用に注意が必要である。

オキシコドン (麻薬指定あり)

製剤としては, 内服徐放錠, 内服徐放カプセル, 内服即放散剤, 内服即放錠, 内服即放液, 静注・皮下注製剤がある。12時間毎に服用する徐放錠を基本投与して, レスキュー即放製剤を突出痛時に服用する。1時間後に再内服可能である。内服開始時には徐放製剤 10 mg/日から始めて, 内服即放製剤は 2.5 mg/回となる。代謝は肝臓で第 I 相薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) により行われるため, 同代謝経路で競合する薬剤との併用時には血中濃度が上昇することに注意が必要である。

ヒドロモルフォン (麻薬指定あり)

製剤としては, 内服徐放錠, 内服即放錠, 静注・皮下注製剤がある。内服徐放錠は24時間毎に使用するため, 12時間持続徐放錠より服用回数が少なくてもよい。レスキュー製剤は錠剤で突出痛時に服用する。モルヒネ, オキシコドンと同様1時間後に再内服可能である。内服開始時には徐放製剤 4~6 mg/日から始めて, 内服即放錠は 1 mg/回となる。代謝は肝臓でグルクロン酸抱合を受

ける。オキシコドンと異なり代謝過程において CYP で競合する薬剤との相互作用について考慮しなくてよい。

フェンタニル (麻薬指定あり)

製剤としては, 貼付薬, 静注製剤, レスキュー用舌下錠・バツカル錠(口腔粘膜吸収剤)がある。内服薬はない。内服した場合は, 消化管から吸収され門脈から肝臓を経由することでフェンタニルが代謝されて鎮痛効果を失うためである。皮膚・口腔粘膜など肝臓を経由しない静脈系に吸収されて直接中枢神経に到達しなければ鎮痛効果は得られない。徐放製剤として貼付薬があるが, これは経口投与や持続静注・皮下注で1日の適正使用量の判断ができてから切り替えることが必須である点を強調する。貼付薬で過量投与となった場合には, 剥離中止しても皮下に吸収蓄積されたフェンタニルの血中濃度はすぐには下がらず, 50%以下になるまで17時間以上かかり, フェンタニル過量投与による呼吸抑制などの重篤な副作用が生じて長時間続くリスクが高いためである。また, 入浴などで貼付部位の温度が上がると吸収量が増加して血中濃度が上昇する危険性についての説明も必要である。

レスキュー製剤の使用法も特徴があり, 舌下錠の場合は初回投与して30分後に同量をもう1回使用できるが, その次の使用は初回使用から2時間空けること, またこのセットは1日4回までしか使用できないことの制約がある。他の内服レスキュー薬のように1時間毎に追加した場合には血中濃度上昇により呼吸抑制を発生するリスクが高くなるためである。従って, フェンタニルレスキュー製剤単独ではなく, モルヒネ, オキシコドン, ヒドロモルフォンなどの他のレスキュー製剤

を併用する必要がある。他の特徴として、腎機能低下時 (e-GFR < 30 mL/min) における安全性が高いオピオイドとして ESMO のガイドラインに記載されている³⁾。

タペンタドール (麻薬指定あり)

製剤としては内服徐放錠のみである。レスキュー製剤はない。作用機序は、 μ オピオイド受容体結合による作用と、NRI (Noradrenaline Reuptake Inhibitor) の2つの働きで鎮痛効果を発揮する⁷⁾。トラマドールとは異なり、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るため、抗うつ薬との併用によるセロトニン症候群 (錯乱, 激越, 発熱, 発汗, 運動失調, 反射異常亢進, ミオクローヌス, 下痢) 発症のリスクがトラマドールより低い。また、他のオピオイドよりも消化器系の副作用が弱いことも特徴としてあげられる。

メサドン (麻薬指定あり)

製剤としては内服錠剤のみである。レスキュー製剤はない。特徴としては、オピオイド作用と、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗作用を持つこと、この作用は神経の興奮性伝達物質であるグルタミン酸の NMDA 受容体への結合を阻害することで痛覚過敏を下げる作用などを特徴とする。モルヒネなど他の強オピオイドの鎮痛効果が得られにくくなった難治痛時に、切り替えて使用する。最初から使用するオピオイドではないこと、経口モルヒネ換算で 60 mg/日以下での変更は勧められないことを原則とする。副作用として QT 延長による心室性不整脈 (心室頻脈, 心室細動) のリスクがあり、事前に心電図をチェックしてから切り換えを行うこと、メサドン増量時も

心電図チェックが必要である。メサドンには活性代謝物がなく、腎機能低下時でも使用しやすい利点がある。コクランレビューでは成人のがん性痛における有効性のエビデンスの質は低いがモルヒネ同様の鎮痛効果であること、モルヒネやフェンタニルなどと比べて経済コストは有利であるとしている⁸⁾。

トラマドール (麻薬指定なし)

現時点で法律上麻薬指定されていないオピオイド鎮痛薬である。オピオイド作用と、SNRI (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor) の2つの作用により中枢神経系において鎮痛効果を発揮する⁹⁾。SNRI 作用を持つため他の抗うつ薬との併用によるセロトニン症候群に注意する必要がある。製剤としては、錠剤 (25 mg, 50 mg), 24時間持続作用徐放製剤 (100 mg), 12時間持続作用錠剤がある。基本は 25 mg 錠剤を毎食後もしくは毎食後+眠前で 75~100mg/日の投与量であるが、使用量上限は 400 mg/日である。高齢者や全身機能が低下している患者には眠前 25 mg からの開始として、鎮痛効果や副作用状況を診ながら増量を調整していく。トラマドールとアセトアミノフェンの配合製剤 (トラマドール 37.5 mg にアセトアミノフェン 325 mg を配合) もある。これの保険適応は、非オピオイド鎮痛薬で治療困難な場合の非がん性慢性痛と抜歯後痛であり、がん性痛には適応されていない。使用に際してはアセトアミノフェンの併用によるアセトアミノフェン過量投与に注意が必要である。

ペンタゾシン, ブプレノルフィン (麻薬指定無し)

オピオイド受容体への部分作動薬である。従って、有効限界 (天井効果) が存在するため、モル

ヒネなどのオピオイド受容体全作動薬のように、痛みに伴って増量していきけるわけではない。一定量までの使用に限られる。これらは麻薬指定されていないことから、以前は処方手続きが簡易で使用されやすく、がんの痛みにも使われていたが、天井効果がなく製剤としても使いやすいオピオイドが多種存在している現在において、その役割は少なくなっている。

オピオイドと併用できる鎮痛系薬剤

非オピオイド鎮痛薬 (NSAIDs, アセトアミノフェン)

NSAIDs (非ステロイド系抗炎症薬)

これは名前の由来から抗炎症薬である (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)。細胞膜リン脂質から合成されたアラキドン酸代謝におけるアラキドン酸カスケードでプロスタグランジンやトロンボキサンを合成する経路のシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することで、炎症作用・発痛促進作用のある PGE2 産生を抑制する。このことで抗炎症作用を発揮して、鎮痛促進物質であるブラジキニンの生産を抑えて鎮痛作用をきたす。副作用である消化管粘膜障害、腎機能障害に注意しなければならない。炎症時に誘導される COX-2 に対する阻害作用の強いセレコキシブやエトドラクなどでも、この副作用は生じるために配慮を要する。

アセトアミノフェン

NSAIDs とは作用機序が異なり、解熱鎮痛作用を有する。消化管粘膜障害や腎機能障害の副作用のリスクはない。規格上は 4,000 mg/day まで使用できるが、投与量が多くなると肝障害のリスクもあるため、1回 400~600 mg で1日 3~4

回の使用が一般的である。内服製剤だけではなく、1,000 mg/100 ml の静注液製剤もあるが、これは投与量に関係なく15分かけて静脈内投与する。

鎮痛補助薬

プレガバリン, ミロガバリン

プレガバリンは電位依存性のカルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合作用により neuropathic pain (神経障害痛, 神経障害性疼痛) への鎮痛効果を持ち、帯状疱疹後神経痛, 有痛性糖尿病性神経障害, 神経障害性がん性痛などへの有効性が示されている¹⁰⁾。簡略化して説明すると神経の興奮性を抑えて鎮痛作用をきたす薬剤である。適応として以前は末梢性神経障害痛の記載がされていたが、中枢性にも適応が拡大されて「末梢性」が省かれた。添付書には1日 150 mg (朝 75 mg, 晩 75 mg) の使用とされているが、高齢者や全身状態が低下している場合には、副作用の眠気が強くなることで、ふらつき・転倒のリスクが高くなる。従って 25 mg 眠前投与から開始して、徐々に増量調整していく配慮が必要である。また、腎機能が低下している場合には、その検査値に応じて投与量を減量使用することも求められる。ミロガバリンは、プレガバリンと同様の作用機序であり、同じく神経障害痛に使用されている。5 mg~30 mg/日の範囲で投与量を調整する。

デュロキセチン

抗うつ薬であるが、SNRI (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor) の作用により中枢神経の下行性痛覚抑制系に働いて、鎮痛作用を増強させる。抗うつ薬として使用する場合は朝1回の服用であるが、鎮痛補助薬として使用する場合には、眠気を考慮して眠前に使用する。

20~60 mg/日の投与量である。

お わ り に

がん性痛のマネジメントを効果的に行うことで、患者・家族が希望する在宅での生活をかなえられる可能性が高まる。治すことができない病気になり、人生の大切な時間が限られてきた時、それぞれの患者・家族が望む生活を少しでも守れるよう

に努めている医療者にとって、苦痛症状の緩和は必須の医療・ケアである。日々の現場で患者・家族に正面から向き合っておられる皆様にとって、この稿が少しでも参考になれば幸いです。

利益相反：本稿に記載しているオピオイド（ヒドロモルフォン）について、第一三共株式会社と共同臨床研究を行い、研究助成を受けている。

文 献

- 1) 新版がん緩和ケアガイドブック第1版第3刷. 監修日本医師会. 青海社. (2019)
- 2) WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. ISBN 978-92-4-155039-0 (2018)
- 3) Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv166-iv191. (2018)
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain, Version 1. (2022)
- 5) Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 28: 41-46. (2019)
- 6) Campora E, Merlini L, Pace M, Bruzzone M, Luzzani M, Gottlieb A, Rosso R. The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage.* 6: 428-430. (1991)
- 7) Kress HG, Coluzzi F. Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *J Pain Res.* 12: 1553-1560. (2019)
- 8) Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2: CD003971. (2017)
- 9) Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg.* 124: 44-51. (2017)
- 10) Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth.* 111: 105-111. (2013)