癌疼痛薬物治療の現状と最近の進歩

鈴木 孝 浩

日本大学医学部麻酔科学分野

Present Status and Recent Advance of Pharmacotherapy in
Cancer Pain Management

Takahiro SUZUKI

Division of Anesthesiology, Nihon University School of Medicine

Pain is one of the most common and intolerable cancer symptoms. It is therefore recommended that palliative care and pain management should be commenced even at the early stages of cancer. For most patients with cancer pain, the World Health Organization's three-step analgesic ladder can provide adequate pain relief. We need to fully understand how to use the analgesic ladder, how to select opioids, how to titrate the daily dose of analgesics, how to set the rescue doses for breakthrough pain, how to switch opioids when intolerable adverse events appear, how to treat opioid-insensitive pain, such as neuropathic and bone pain, and how to select patients that should be treated with neural blockade. This review focuses on the pharmacological agents currently available for effectively treating cancer pain.

Key words: cancer pain, WHO analgesics ladder, opioids, opioid rotation, neural blockade

癌疼痛, WHO 癌疼痛治療法, オピオイド, オピオイドローテーション, 神経ブロック

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2008; 67 (3): 160–166)

はじめに

過去の癌治療の概念として、初期には癌病変部位に対する治療が優先され、その間にはたとえ痛みがあったとしても、大げさに言えば非ステロイド系消炎鎮痛薬あるいはペンタゾシンなどの疼痛時使用で疼痛に対応していたと言っても過言ではなかった。癌が診断された時点で既に痛みを訴えている患者は約 30% も存在する¹⁾ にも関わらず、その時期には身体的疼痛だけではなく社会的、精神的疼痛などを含めたトータルペイン (Fig. 1) として症状緩和することは重要視されてこなかった。癌の進行に伴い疼痛は 70% 以上の症例を苦しめ¹⁾、癌浸潤による侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛だけでなく、手術、化学療法、放射線などの治療に伴う痛みや、長期臥床に伴う褥創、便秘による腹痛、倦怠感、精神的苦痛による疼痛増強が加わる。最近になり緩和医療の関わり方の概念が変化し、前述したように懸命な癌自体への治療が奏功せず、末期癌の状態になってから緩和医療を開始するのではなく、癌治療の初期より疼痛を緩和する重要性が強調されるようになってきている (Fig. 2)。初期より疼痛コントロールや精神的安定が得られることにより、癌治療へ

の患者協力が得られやすくなり、治療成績も向上することが期待されている。癌疼痛をトータルペインとして捉え緩和医療を提供するためには、内科、外科的な全身状態の管理を軸に、精神心理的サポート、疼痛コントロール、quality of life (QOL) の改善を包括的に行う必要がある。本稿ではとくに現在の癌疼痛治療法やその進歩について概説する。

I. WHO 癌疼痛治療法

1986 年に確立された WHO 癌疼痛治療ラダー (Fig. 3) に基づく疼痛管理により、癌患者の 80% 以上で良好な鎮痛が得られることがわかっている^{2,3)}。鎮痛の第一目標は痛みによる睡眠障害がないこと、次いで安静時痛がないこと、最終目標は体動時痛をコントロールすることにある。疼痛管理を開始するに当たって、患者にもこの点を理解させることがその後の管理を円滑に進める上で重要である。患者によっては数日毎に頻回に変わる薬量、即座に鎮痛されない状況などに対して不満を抱きかねない。ましてや副作用発症時には鎮痛薬による疼痛治療を拒否する場合もある。よって鎮痛薬を少量から開始し、鎮痛できる量まで徐々に増量し、同時に副作用対策も行

Fig. 1 トータルペインの概念

Fig. 2 癌疼痛治療のあり方

Fig. 3 WHO 癌疼痛治療ラダー

うことを伝えておくべきである。

WHO 癌疼痛治療法の5原則はすでに医療関係者には浸透しているものと思われるが、①経口的に (by mouth), ②時刻を決めて規則正しく投与 (by the clock), ③除痛ラダーにそって効力の順に (by the ladder), ④患者ごとの個別的な量で (for the individual), ⑤そのうえで細かい配慮を (attention to detail) となっている。ただし、オピオイドの貼付剤等の開発により、経口製剤が第一選択とならない症例も増加している。また本邦でも使用可能な強オピオイドの種類が増えたことによって、効力順ではなく、最初から第3段階薬より開始されるケースが多くなっている。もちろん疼痛が強度であればこの対処は適

確であるが、軽度の痛み場合には副作用の少ない第1, 2段階薬も有用である。なおさらのこと疼痛機序の診断、それぞれの患者にあった個別治療、細かい配慮が必要とされる。

1. 第1段階: 非ステロイド系消炎鎮痛薬とアセトアミノフェン

非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) とアセトアミノフェン (抗炎症作用は有さない) は軽度の痛みや骨性の痛みには良い適応となる。また第1段階にて鎮痛不十分な場合でも、中止することなく第2, 3段階と併用することにより、オピオイド投与量の減量やオピオイドによる副作用の軽減につながる。癌疼痛に対してどの系統のNSAIDsがより有効であるかは示されていないが、われわれは安全性と有効性に基づき一日量2-4g (4回に分けて内服) のアセトアミノフェンを頻用している⁴⁾。シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 選択的阻害薬は心筋梗塞発症率を増加させる可能性が指摘されており、循環器系既往症に注意せねばならないが、長期投与時にも消化器合併症が少ない点で臨床的に使用しやすい。さらに基礎研究領域ではCOX-2選択的阻害薬のひとつであるセレコキシブが本来の鎮痛作用以外にも腫瘍の増大や転移を減少させる⁵⁾と報告されており、臨床的な効果検証が期待されている。

2. 第2段階: 弱オピオイド

我々の経験では、リン酸コデインを主軸とした第2段階治療で癌疼痛管理が可能な症例は約35%にも及ぶ⁶⁾。鎮咳薬としても用いられている薬物であり、オピオイド開始薬として患者の受け入れも容易であることが多い。さらに副作用の程度がモルヒネに比較して軽い⁶⁾ため、臨床的には使いやすい薬物であるといえる。問題点は徐放薬がなく、一日の服薬回数が多いことである。リン酸コデイン一日量として100mg (分4) 程度で開始し、レスキューとして一回服用分を準備する。300mgが臨床的有効限界であり⁷⁾、その時点で鎮痛効果が不十分と考えられる例、あるいは投与初期の段階で全く鎮痛効果が得られない例では躊躇なく第3段階治療薬へ移行する。

3. 第3段階: 強オピオイド

モルヒネ製剤の選択肢 (Table 1) が増えたことで、患者状態に適した薬剤選択が可能になった。徐放製剤の欠点であった血中濃度の立ち上がりの遅さに注目し、徐放製剤でありながら速放成分をも配合させ、鎮痛効果の発現が速いモルヒネ製剤も使用されるようになった。一剤で投与経路変更に対応できるモルヒネは、いまだオピオイド鎮痛の中心的役割を果たしている。さらにモルヒネのみではなく、オキシコドン、フェンタニル製剤も使用できるようになったため、円滑なオピオイドローテーションが可能になってきている。

モルヒネ

モルヒネの鎮痛効果は、モルヒネ自体と肝臓でグル

Table 1 本邦で利用できる経口強オピオイド製剤の性質

薬物名	放出特性	商品名	投与回数 (回 / 日)	最高血中濃度 (時間)	作用持続時間 (時間)
モルヒネ	速放性	モルヒネ末 マルピー錠 オブソ液	5 (就前 2 回分服用) あるいは 6	0.5≒1	3≒5
	徐放性	MS コンチン錠 MS ツワイスロン カプセル モルベス細粒	2	2≒4	8≒12
		カディアンカプセル カディアンスティック ビーガード錠	1	6≒8	24
		パシーフカプセル	1	1	24
オキシコドン	速放性	オキノーム散	4	1≒2	4≒6
	徐放性	オキシコンチン錠	2	3≒5	12

クロン酸抱合された活性代謝物である morphine-6-glucuronide (M-6-G) より発揮される．主代謝産物である morphine-3-glucuronide (M-3-G) は μ 受容体には結合せず鎮痛活性はない⁸⁾．両代謝物とも腎より排泄されるため、腎機能障害患者では M-6-G 蓄積により鎮静、呼吸抑制などが、M-3-G 蓄積によりミオクロヌス、痙攣などの副作用が発現しやすくなる^{9, 10)}．

オキシコドン

徐放錠に続き、速放散の発売により突出痛対策も同一薬で行えるようになった．オキシコドンの μ 受容体に対する親和性はモルヒネの 1/10–1/40 と弱い、肝初回通過時にグルクロン酸抱合を受けにくいためにバイオアベイラビリティが高く、経口投与による生体内利用率は 60–90% とモルヒネの 20–30% に比し高い．そのため経口投与時の鎮痛効果はモルヒネの 1.5 倍と大きい．肝臓で大部分が活性を有さないノルオキシコドンに代謝される．他の代謝産物であるオキシモルフォンは、オキシコドンの約 14 倍の鎮痛効果を有するが、血中に微量しか認められない．代謝物は腎より排泄されるものの活性代謝物がほとんどないため、モルヒネと異なり腎機能障害患者でも使用しやすい⁹⁾．オキシコドンはモルヒネよりも幻覚の発現頻度が低い、モルヒネに起因するせん妄にはオキシコドンへの変更で対処可能である¹¹⁾．副作用発現率はモルヒネとほぼ同等と考えてよいが、嘔気、嘔吐はやや少ない傾向にある¹²⁾．

フェンタニル

フェンタニルは μ_1 受容体への親和性が高く、消化管輸送を抑制する μ_2 受容体には作用しにくい、モルヒネに比し便秘を生じにくい¹³⁾．肝臓代謝による主な代謝産物は活性を持たないノルフェンタニルであり¹⁴⁾、腎機能低下症例であっても代謝産物蓄積による副作用が少な

い．モルヒネの 160 倍の脂溶性により、静脈内吸収後速やかに脳脊髄内に移行し鎮痛効果を発揮する．フェンタニルの鎮痛効力は大いものの、経口投与した場合には腸管から血管内吸収直後の初回肝臓通過でほとんどが分解されて効力を失うため内服薬としては機能しない．低分子量で高脂溶性のため経皮吸収されやすく、その際は肝臓での初回通過効果や消化管吸収による影響を受けない．貼付剤は徐放機構をもつ放出制御膜より一定量の割合でフェンタニルを放出し (2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg 製剤はそれぞれ 25 μ g/時, 50 μ g/時, 75 μ g/時で放出), 72 時間安定した血中濃度を維持できる．ただし、体温上昇や入浴、暖房による局所皮膚温上昇による血中濃度の増加に留意せねばならない．近日中にフェンタニルを含む基剤が変更される．基剤の性質上、含有されるフェンタニル量は多くなるが、放出速度は現在のものと変わらず、さらに低用量の 12.5 μ g/時製剤も使用可能となる．

どの強オピオイドを用いるのがいいのか？

どの強オピオイドを用いても最終的にもたらされる鎮痛効果に差は認められていないが、まずは速放薬を用いて投与量の増減を行うことが推奨されている．速放薬は効果発現が速く、持続時間が短いため、鎮痛の評価と投与量の調整を迅速に遂行するためである¹⁵⁾．しかし各々の特徴を有した徐放薬の種類も豊富になり、臨床的には徐放薬をベースに、突出痛に対しては速放薬でレスキュー鎮痛を図ることが多いようである．モルヒネの開始から鎮痛量へのタイトレーションに要する日数を速放薬と徐放薬で比較した場合、両製剤とも約 2 日で完了できると報告されており¹⁶⁾、徐放薬より治療開始する方法の妥当性を裏付けている．徐放薬の中でも作用発現の速さに注目し選択すると、オキシコドンあるいはモルヒネ速放性粒・徐放性粒配合カプセルが適している．レス

キューにはそれぞれ速放製剤があるため、至適鎮痛量へのタイトレーションがしやすい。フェンタニル貼付薬は作用発現に長時間を要するため即座に効果を判定できず、用量の切り替えが3日ごとになるためタイトレーションに時間を要することより、開始薬としては適切ではない。かつその間のレスキューとして現在フェンタニルの速放製剤がないため、速放性モルヒネやオキシコドンを用いるしかなく、パッチ増量時の換算が煩雑である。しかし、経口摂取困難例、イレウスなどで消化管吸収障害が疑われる症例ではモルヒネあるいはフェンタニルの静脈内、皮下投与とともに貼付薬も適応となる。経管栄養チューブが留置されている症例では細粒剤や散剤の注入が薦められる。高度の腎機能障害のある場合にはオキシコドンかフェンタニルが副作用回避の点で適している。

第2段階からの切り替えの場合の投与量

Fig. 4 に示した投与量の等力価換算を目安として強オピオイドに変更する。たとえばコデインを300 mg/日前後で服用している症例では、速放性モルヒネ60 mg/日に変更し、鎮痛効果を確認しながら1日ごとに30–50%ずつ増量(例: 60 90 120 180 270 360 mg/日)すれば、安全で患者満足度の高い安定した鎮痛が得られ、その後同量の徐放薬へ円滑に移行できる¹⁷⁾。前項で述べたようにフェンタニル貼付薬では迅速なタイトレーションが困難であることが指摘されている¹⁵⁾。一方、280–360 mg/日のコデインから2.5 mg (0.6 mg/日) フェンタニル貼付薬に切り替えることで安全に鎮痛できるとの報告¹⁸⁾もあるが、レスキュードーズの設定は十分に必要があるであろう。

第2段階をスキップして強オピオイドから開始する場合の投与量

第1段階後すぐに強オピオイドを用いた治療を開始する方が、良好な鎮痛と高い患者満足度が得られるとの報告¹⁹⁾がある。しかしコデインからの切り替え時と同様に、モルヒネ60 mg/日あるいはフェンタニル貼付薬2.5 mg/日の投与量を用いた場合、鎮痛は得られるものの約70%で中等度から重度の副作用が発現し、約40%の症例では投薬が中止されてしまう²⁰⁾。さらにコデインや他の強オピオイドからフェンタニル貼付薬2.5 mg/日に変更する症例より、同薬を最初から使用する症例で副作用発現率が高い²¹⁾。つまり第2段階をスキップして、強オピオイドから治療開始する場合には初期用量を低く設定する必要がある。たとえばモルヒネ一日量15 mg程度より開始しタイトレーションを行った場合、副作用にて途中離脱する例は10%と低率であり、鎮痛量は開始4週後で平均45 mg/日と低用量で維持できる²²⁾。オキシコドンの場合も同様で10 mg/日より開始することが推奨される²³⁾。フェンタニル貼付薬の場合は最低規格が2.5 mg/日のため、さらに低用量で用いる際の方法²⁴⁾として、まずテガ

Fig. 4 オピオイドの鎮痛力価の目安

相対力価を目安とし、疼痛、副作用の程度を観察の上、投与量を決定する。

ダームTMのような疎水性テープを皮膚に貼り、フェンタニル貼付薬の半分をそのテープ上に、残り半分を直接皮膚に貼付する。パッチの接地面積により吸収速度が規定されることを利用した方法であるが、実際の放出速度について科学的証明は成されていない。前述したように低用量の規格が増えればこの問題は解決する。

突出痛に対するレスキュードーズ

突出痛 (breakthrough pain) は癌疼痛患者の約65%で認められ²⁵⁾、通常の痛みよりも強度のため日常生活動作に多大に影響する。レスキュードーズには定時投与されているオピオイドと同成分の速放薬を同一経路で投与することが望ましい。モルヒネの場合一日投与量の1/6を、オキシコドンの場合は1/4を一回量とする。速放薬の場合には服用30分で鎮痛効果が得られ、60分後にはその効果判定ができる。そのため1時間間隔で疼痛を評価し、鎮痛不十分時にはさらに使用できるように設定しておく。一日のレスキュードーズの合計を翌日の徐放薬量に加算していくと、早期に個々の至適鎮痛量に到達できる。フェンタニル貼付薬に対応する速放薬は口腔粘膜吸収薬として現在臨床試験中であるが、モルヒネ、オキシコドン速放薬よりも作用発現が速く、10分程度で効果発現する点で突出痛対策に期待されている²⁶⁾。現状ではレスキュー薬として速放性モルヒネを用い、一日換算量の1/6を一回分とする。

モルヒネ間歇的静脈内投与による一日投与量の決定法

痛みが強度で早期の鎮痛が必要な場合、モルヒネを2 mg ずつ2分間隔で静脈内投与し、痛みが軽減し始めた時点(無痛ではない)の総投与量の6倍(モルヒネの単回静脈内投与の効果時間を4時間と仮定して)を一日静脈内投与量、その2–3倍量を経口投与量とする。海外の

Table 2 抗うつ薬の投与法と薬理学的特徴

	一般名	投与量 (mg)	Tmax (h)	T1/2 (h)	抗コリン 作用	鎮静 作用	起立性 低血圧	心臓への 影響
三環系	アミトリプチリン		2≒12	9≒25	++++	+++	+++	+++
	クロミプラミン	10≒150	2≒4	19≒37	+++	++	+++	+++
	イミプラミン		1≒2	8≒16	++	++	+++	+++
	ノルトリプチリン		7≒8	18≒35	+	+	+	++
SSRI	フルボキサミン	50≒150	4≒5	9≒14	Δ	Δ	Δ	Δ
	セルトラリン	25≒100	6≒8	24	Δ	Δ	Δ	Δ
SNRI	ミルナシブラン	50≒100	2≒3	8	Δ	Δ	Δ	Δ

検討では平均 8.5 mg, 9.7 分で効果が発現している²⁷⁾。

オピオイドローテーションの必要性

強オピオイドには天井効果がないにもかかわらず、投与量を急速に増量しても十分な鎮痛が得られない場合や、コントロールできない重度の副作用により増量が困難である場合には他のオピオイドに変更する必要がある。これをオピオイドローテーションあるいはオピオイドスイッチングと呼び、モルヒネにて治療している患者の 10–30% は前述の理由により経過中必要とされる^{28–30)}。変更時には薬剤間の鎮痛用量換算 (Fig. 4) が必要となる。鎮痛は得られていたものの副作用が原因でローテーションする際、あるいは投与量が比較的少量の際には、単純に等換算量の他のオピオイドに切り替えることが可能である。注意すべきはかなり高用量のオピオイドで管理されていた症例で、ある種の耐性による鎮痛効果の減少が疑われる場合に、交差耐性のない他剤に等鎮痛用量で即時に変更してしまうと、結果的に過剰投与となり副作用が顕著に発現する可能性があることである。そこで一時に変更するのではなく、段階的に他剤に変更していく方法が薦められる。当然のことながら変更に合わせてレスキュードラッグ、ドーズも設定しておく必要がある。さらには、全身状態の悪化等に伴うモルヒネの経口投与から経直腸投与や静脈内投与等への投与経路変更時にも用量換算は重要である (Fig. 4)。

半減期の長いオピオイドに変更する場合には、変更後の徐放薬の血中濃度が十分に上昇してくるまで、変更前の薬剤を一時継続しなければならない。たとえばフェンタニル貼付薬に変更する場合には、前薬がモルヒネやオキシコドンの 1 日 2 回服用の徐放薬あるいはモルヒネ坐薬であれば一回量を貼付とともに投与する。速放薬であれば貼付時とその後もう一回分を服用させる。一日一回服用のモルヒネ徐放薬からの切り替えであれば、モルヒネ内服 12 時間後に貼付する。逆にフェンタニルから経口投与切り替え時には、パッチを剥がしても皮膚内にはフェンタニルが 12 時間程度残存するため、剥離より 12 時間後に徐放薬を投与開始し、坐薬、速放薬であれば 16 時間後に開始する。

V. 鎮痛補助薬を上手に使う

癌の痛みは癌組織が侵害受容器を刺激して生ずる侵害受容性疼痛機序が主であり、通常オピオイドに反応しやすい。しかし骨転移に起因した体動時痛の場合にはオピオイドだけの治療では難渋することが多い。さらに癌の脊髄や末梢神経への浸潤あるいは圧迫、化学療法に伴うニューロパチーなどの神経障害性疼痛が混在することも稀ではない。その場合オピオイド治療に抵抗しやすいため、鎮痛補助薬を適宜併用する必要がある。

抗うつ薬

神経障害性疼痛のうち、しびれ、絞めつけられるなどの鈍い持続性の痛み、軽い触刺激により痛みが誘発されるアロディニアに有効である。下行性疼痛抑制系の賦活化、オピオイド受容体を介する抗侵害作用、NMDA 受容体抑制作用、損傷神経の神経腫上に発現した α アドレナリン受容体遮断作用、局所麻酔薬様作用等の機序により鎮痛効果をもたらす。三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン、ノルトリプチリンの使用率、有効率が高い³¹⁾。アミトリプチリンは眠気の頻度が高く、逆にノルトリプチリンでは眠気は強くない (Table 2)。よって、痛みにより睡眠障害が生じているケースではアミトリプチリン、眠気により activities of daily living (ADL) を障害したくない例ではノルトリプチリンを選択する。副作用の少ない点でセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) から開始することもある。

抗痙攣薬

間歇的で刺すような鋭い痛み、電撃痛、放散痛に効果がある。カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパムなどが用いられるが、欧米ではガバペンチンの使用率が高い³¹⁾。神経障害性疼痛を合併する癌疼痛の場合、オピオイドとガバペンチンの併用で鎮痛効果はさらに高まる³²⁾。本邦では保険適応がないものの、われわれの検討では 200–2400 mg/日量で神経障害性疼痛に有効であった³³⁾。またオピオイドの長期使用により生ずるミオクローヌス治療にも有効と報告されてい

る³⁴⁾。同じ GABA 誘導体であるプレガバリンは疼痛治療薬として現在臨床試験段階にあり、その効果が期待されている。

ステロイド

神経障害性疼痛、骨性の痛み、倦怠感、食欲不振に有効である。漸減しやすいプレドニゾロンを用いることが多い。一日量として 30 mg 程度から開始し、3 日ごとに 10 mg ずつ減量し、5–10 mg/日で維持する³⁵⁾。投与量が 30 mg/日を超えると副作用発生率が増加するため、漫然と高用量で維持しないことが肝要である。また長期間の服用時には消化性潰瘍の発生に十分に留意し、胃粘膜保護薬を併用すべきであるとともに、その間の NSAIDs 同時投与は避けるべきであろう。

ビスホスホネート

癌の骨転移痛、骨折予防として用いられる。破骨細胞機能、増殖を抑制し、アポトーシスを生じさせる。当初は多発性骨髄腫、肺癌や乳癌などの溶骨性骨転移に用いられたが、造骨性のもでも骨の代謝回転は速く、溶骨性変化も共存することから前立腺癌などの造骨性転移でも有効性が確認されている³⁶⁾。重大な副作用として顎骨壊死が報告されているが、ビスホスホネート投与中の歯科治療との関連性が疑われており、投与中は抜歯などの侵襲的歯科治療は回避すべきである³⁷⁾。ゾレドロン酸水和物 (4 mg を生食 100 ml に溶解し 15 分以上かけて点滴) やパミドロン酸ナトリウム (30–45 mg を生食 500 ml に溶解し 4 時間以上かけて点滴) などを 4 週間隔で投与する。

ケタミン

ケタミンは麻薬指定されたため鎮痛補助薬の範疇にはないが、オピオイドへの耐性を解除する³⁸⁾ など補助薬としての役割も有している。またモルヒネは内臓痛には高い効果を発揮するものの体性痛には効果が弱いため、モルヒネ抵抗性の疼痛に主治療薬として持続静脈内投与 (3–20 mg/時) することもある³⁹⁾。幻覚や悪夢などの精神症状を予防するためドロペリドールや抗不安薬を併用する。

VI. 神経ブロックの有用性

特殊な手技を要するため、WHO ラダーのように誰でも施行できるわけではないが、癌疼痛のうち初期の段階で神経破壊薬を用いた神経ブロックを行うことで鎮痛効果が速やかに得られ、その結果 QOL が向上し、オピオイド使用量や副作用を軽減することができる。上腹部、下腹部および骨盤内臓痛にはそれぞれ内臓神経ブロック、下腸間膜動脈神経叢ブロック、上下腹神経叢ブロック (Fig. 5) が、胸部痛、会陰部痛にはくも膜下ブロックが適応となる。また癌患者では活動制限に伴う筋筋膜性疼痛を頸部、肩、腰背部に合併している場合が少なくない。その際は局所麻酔薬やステロイドを用いたトリガー

Fig. 5 上下腹神経叢ブロックの針入経路と造影所見

ポイント注射を繰り返し行うことも有用である。当科のデータによると、WHO 第 3 段階薬使用率は内臓神経ブロック未施行群の 70% に比べ、ブロック施行群では 17% と有意に低率で、かつ 37% では鎮痛薬を必要としなかった。つまりオピオイド使用前に神経ブロックの適応について評価する価値がある。

おわりに

癌疼痛治療法の現状と進歩について、薬物療法を中心に、実際に臨床応用できるよう概説したつもりである。治療時には各薬物の副作用とその対策に関する知識も必須であるが、この点は成書を参照していただきたい。

文 献

- 1) Pharo GH, Zhou L. Controlling cancer pain with pharmacotherapy. *J Am Osteopath Assoc* 2007; **107** (suppl 7): ES 22–32.
- 2) Zech DFJ, Grond S, Lynch J, et al. Validation of world health organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; **63**: 65–76.
- 3) Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; **93**: 247–257.
- 4) 中込昌子, 小川節郎, 佐伯 茂, 他. 癌疼痛に対する消炎鎮痛薬による治療経験. *ペインクリニック*, 1993; **14**: 849–852.
- 5) Farooqui M, Li Y, Rogers T, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer* 2007; **97**: 1523–1531.
- 6) 水野 薫, 小川節郎, 斎藤英夫, 他. 癌疼痛に対するリン酸コデインの鎮痛効果の検討. *ペインクリニック*, 1992; **13**: 191–194.
- 7) 中込昌子, 小川節郎, 佐伯 茂, 他. リン酸コデインの効果的な投与法の検討. *ペインクリニック*, 1993; **14**: 533–536.
- 8) Penson RT, Joel SP, Bakhshi K, et al. Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. *Clin pharmacol Ther* 2000; **68**: 667–676.
- 9) Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer* 2005; **13**: 145–152.
- 10) Bartlett SE, Dodd PR, Smith MT. Pharmacology of morphine and morphine-3-glucuronide at opioid, excitatory amino acid, GABA and glycine binding sites. *Pharmacol Toxicol* 1994; **75**: 73–81.

- 11) Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996; **12**: 182–189.
- 12) Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 837–843.
- 13) 鈴木 勉. 医療用麻薬の薬理学的特徴. *LiSA* 2005; **12**: 30–36.
- 14) Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, et al. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997; **25**: 1072–1080.
- 15) Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; **84**: 587–593.
- 16) Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; **101**: 193–198.
- 17) Klepstad P, Kaasa S, Skaug M, et al. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 656–664.
- 18) Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res* 2001; **21**: 2225–2230.
- 19) Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; **27**: 409–416.
- 20) van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Cur Med Res Opin* 2003; **19**: 457–469.
- 21) Tawfik MO, Bryuzgin V, Kourteva G, et al. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Cur Med Res Opin* 2004; **20**: 259–267.
- 22) Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; **31**: 242–247.
- 23) Koizumi W, Toma H, Watanabe K, et al. Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naïve cancer pain patients, starting with 5 mg tablets. *Jpn J Clin Oncol* 2004; **34**: 608–614.
- 24) Peng YR, Sun WZ. Mini-dose titration of the transdermal fentanyl patch - a novel approach by adjusting the area of absorption. *J Pain Symptom Manage* 2005; **30**: 7–8.
- 25) Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; **18**: 177–183.
- 26) Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2008 (in press).
- 27) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion. *Cancer* 2002; **95**: 203–208.
- 28) Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 348–352.
- 29) Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; **32**: 304–315.
- 30) Cherney N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 2542–2554.
- 31) Berger A, Dukes E, Mercadante S, et al. Use of antiepileptics and tricyclic antidepressants in cancer patients with neuropathic pain. *Eur J cancer Care (Engl)* 2006; **15**: 138–145.
- 32) Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007; **34**: 183–189.
- 33) 渡部愛子, 小林真己子, 石川貴洋子, 他. 各種神経障害性疼痛に対するガバペンチンの有用性について. 日本ペインクリニック学会誌, (in press).
- 34) Mercadante S, Villari P, Fulfaro F. Gabapentin for opioid-related myoclonus in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; **9**: 205–206.
- 35) 鈴木孝浩, 間瀬 清, 佐伯 茂, 他. 癌疼痛に対する鎮痛補助薬プレドニゾロンの適応と効果. 日本ペインクリニック学会誌, 1995; **2**: 14–17.
- 36) Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007; **33**: 462–472.
- 37) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; **63**: 1567–1575.
- 38) Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; **83**: 101–103.
- 39) 金丸哲也, 佐伯 茂, 勝又徳一, 他. 種々の鎮痛法に抵抗した癌終末期疼痛症例に対するケタミン持続点滴法の効果. 麻酔, 1990; **39**: 1368–1371.