がん疼痛治療と医療用麻薬

鈴木 勉†

Treatment of Cancer Pain and Medical Narcotics

Tsutomu Suzuki†

Department of Toxicology, Hoshi University; 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan.

(Received July 8, 2015)

The World Health Organization has reported that when morphine is used to control pain in cancer patients, psychological dependence is not a major concern. Our studies were undertaken to ascertain the modulation of psychological dependence on morphine under a chronic pain-like state in rats. Morphine induced a dose-dependent place preference. We found that inflammatory and neuropathic pain-like states significantly suppressed the morphine-induced rewarding effect. In an inflammatory pain-like state, the suppressive effect was significantly recovered by treatment with a κ -opioid receptor antagonist. In addition, *in vivo* microdialysis studies clearly showed that the morphine-induced increase in the extracellular levels of dopamine (DA) in the nucleus accumbens (N.Acc.) was significantly decreased in rats pretreated with formalin. This effect was in turn reversed by the microinjection of a specific dynorphin A antibody into the N.Acc. These findings suggest that the inflammatory pain-like state may have caused the sustained activation of the κ -opioidergic system within the N.Acc., resulting in suppression of the morphine-induced rewarding effect in rats. On the other hand, we found that attenuation of the morphine-induced place preference under neuropathic pain may result from a decrease in the morphine-induced DA release in the N.Acc with a reduction in the μ -opioid receptor-mediated G-protein activation in the ventral tegmental area (VTA). Moreover, nerve injury results in the continuous release of endogenous β -endorphin to cause the dysfunction of μ -opioid receptors in the VTA. This paper also provides a review to clarify misunderstandings of opioid analgesic use to control pain in cancer patients.

Key words—cancer pain; narcotics; morphine; psychological dependence

はじめに

1986年にモルヒネなどの医療用麻薬をがん疼痛治療に積極的に使用する世界保健機関 (World Health Organization; WHO) 方式がん疼痛治療法 (Cancer Pain Relief) が発表され、本法が世界に広く普及した。¹⁾ 以来約30年が経過し、多くのがん患者ががんの痛みから解放される時代になってきた。わが国においてもWHOの報告から3年遅れた1989年に徐放性モルヒネ製剤が発売されてようやく本法が普及するようになった。しかし、わが国の国民はアヘン戦争や覚せい剤の乱用問題などの歴史的背景から麻薬恐怖症 (opioid phobia) が根強く

植え付けられており、さらに武士道などから痛みに耐えることを美德とする文化も強く根付いている。これらが相まって、がん患者やその家族が医療用麻薬に対する誤解や偏見を強く持ち、がんの痛みがとれる時代にもかかわらず、残念ながら医療用麻薬による積極的ながん疼痛治療が十分には行われていないのが現状である。WHO方式がん疼痛治療法の普及の障壁となっている医療用麻薬に対する誤解を解くために、われわれは基礎研究に長年取り組んできた。そこで、本総説ではわれわれの研究成果を中心に、がん疼痛治療に医療用麻薬を適切に用いれば薬物依存が問題になることはないこととそれ以外の医療用麻薬に対する誤解を解いてみたい。

1. がん治療の現状 (がんは治せる時代)

がんの治療効果は診断から一定期間後に生存している確率 (生存率) で表される。通常、治療後5年経過したときの生存率 (5年生存率) を治癒の目安として表されている。最近の独立行政法人国立がん

星薬科大学薬品毒性学教室 (〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41)

現所属: †星薬科大学薬物依存研究室 (〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41)

e-mail: suzuki@hoshi.ac.jp

本総説は、平成26年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

研究センターがん対策情報センターの統計によると、がんの5年生存率は全がんで1997年の61.7%から徐々に改善し、2005年には68.0%に達している。²⁾改善率(年率)は約0.7%であり、治療成績が毎年約0.7%改善されてきたことになる。すなわち、化学療法、放射線療法やがんの早期発見技術の進歩がこのような結果に貢献していると考えられる。

前述のように2005年のがん患者5年生存率は68.0%であるが、同様に約0.7%の改善率(年率)で推移しているならば、2015年の今日では5年生存率がさらに約7%改善されて75%程度に向上していると予想できる。すなわち、がんの多くは治療できる時代になっていると言える。

2. なぜ、痛み治療が大切か？

淀川キリスト教病院ホスピスが編集した「緩和ケアマニュアル(第5版)」³⁾によると、死亡時期には全身倦怠感、食欲不振、痛み、便秘、不眠、呼吸困難、嘔気・嘔吐、せん妄、死前喘息、腹水、不穏、消化管閉塞(頻度順)などの身体症状が現れる。これらの中で、最期に60%以上の高い頻度で現れる症状は全身倦怠感、食欲不振、痛み、便秘、不眠であった。身体症状の発現時期を見てみると、大変特徴的な症状が「痛み」であり、他の症状がまだほとんど現れない早期より現れる。多くの身体症状が現れ出すのが余命1ヵ月頃からであり、「痛み」以外にも全身倦怠感、食欲不振、便秘、不眠などの身体症状が明確に現れようになる。緩和医療ではがん患者のこれらの身体症状を可能な限り取り除かなければならない。特に、痛みは余命2ヵ月頃まで前面に立ち、40%程度の発現頻度である。したがって、余命1-2ヵ月頃までは痛みをしっかりとコントロールできれば、がん患者が海外旅行をすることも可能である。また、がんの痛み苦しめられることがなければ、人生最期の大事な時期に「やりたいこと」や「やらなければならないこと」を行うこともできる。したがって、がんの痛み治療はとても大事な治療である。

3. WHO方式がん疼痛治療法(いつから始めるのか?)

1986年に発表されたWHO方式がん疼痛治療法はわが国でも80-90%除痛できる大変有効な治療法であることが報告されている。⁴⁾また、WHOは2002年に「緩和ケアとは生命を脅かす疾患に伴う

問題に直面する患者と家族に対し、疼痛や身体的、心理社会的、スピリチュアルな問題を早期から正確にアセスメントし解決することにより、苦痛の予防と軽減を図り、生活の質(QOL)を向上させるためのアプローチである」と定義している。緩和ケアは、病気の時期や治療の場所を問わず、いつでもどこでも提供される必要がある。従来、緩和ケアは「看取りの医療」と考えられがちだったが、WHOの定義では、「身体や心のつらさ」に焦点が当てられている。これにより、がんが進行した患者だけでなく、がんと診断された患者が可能な限り快適に過ごすために、がんの痛みを始め、様々な症状を和らげる緩和治療が、早期から行われることが重要であると考えられてきている。一方、わが国のがん対策基本法(2007年)では、生活の維持・向上のために、治療の早期から緩和ケアが適切に導入されることの重要性が指摘されている。緩和ケアが必要な時期は、患者・家族がなんらかの苦痛や心配を持ち、解決が必要になったときであり、そのときに緩和ケアの開始時期でもある。緩和ケアを実施するか否かは、患者の状態が「終末期」であるから、がん治療中だから、という状態によって決まるのではなく、患者に「苦痛」があるか否かで決定する。

近年、脱法ドラッグの乱用による事件や事故が大きな社会問題となり、「脱法ドラッグ」ではその危険性が国民に十分に伝わらないとの理由で呼称を広く募集した。その結果が大変ショッキングな内容であったので紹介する。その結果は準麻薬(183)、廃人ドラッグ(140)、危険薬物(123)、破壊ドラッグ(110)、危険ドラッグ(102)、有害ドラッグ(95)、違法ドラッグ(87)、殺人ドラッグ(85)、幻覚ドラッグ(85)、錯乱ドラッグ(81)の順であった。この中から、国民に危険性が最も伝わるとされる呼称として「危険ドラッグ」が選択された。⁵⁾

鈴木 勉

1979年星薬科大学大学院博士課程修了、同大学助手、講師、助教授を経て、1999年教授、2015年特任教授・名誉教授。1984-86年ミネソタ大学医学部及び米国国立薬物乱用研究所研究員。WHO薬物依存専門委員会委員、厚生省薬事・食品衛生審議会指定薬物部長等。日本薬理学会理事、日本アルコール薬物医学会理事長、日本緩和医療薬学会理事長等歴任。

Fig. 1. Adequacy of Opioid Analgesic Consumption at Countries

ACM: Adequacy of Consumption Measure. Adequate consumption calculates needs *per capita* for relevant strong opioid analgesics based on three major causes of pain (terminal cancer, lethal injuries, and end-stage HIV/AIDS). The method includes consumption figures for morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, and pethidine and converts them to morphine equipotency, and converts them to morphine equipotency. Y-axis: ACM 2010 (%), and adequate and actual (consumption of mEq in mg *per capita* 2010).⁶⁾

この調査の中で驚いたことが1つある。それは危険性を表す用語として最も多い意見が「準麻薬」であったことである。国民が「麻薬」をどれだけ恐れ、怖がっているかが窺える。「準麻薬」であるから、「麻薬」の次に怖いのが「危険ドラッグ」であるとの理解である。当然のことながら、「危険ドラッグ」はその有効性も安全性も全く検討されていない危険な化学物質であり、このような「危険ドラッグ」を口にしたり、吸引したりすることはどんな症状（死亡も含め）が起きてもおかしくない、大変危険な行為である。一方、「危険ドラッグ」に対する多くの国民の意識は「準麻薬」であり、「麻薬」の方が「危険ドラッグ」よりもっと怖くて危険な薬物と考えている。すなわち、麻薬恐怖症がいかに多く、かつ強いかを証明する結果ともなった。

4. 世界でも非常に少ない日本の医療用麻薬の使用量

2014年 Duthey & Scholten⁶⁾ は各国の医療用麻薬の必要量を、末期がん患者の80%と末期エイズ患者の50%は90日間、致死障害患者の15%は5日間75 mg/日/人のモルヒネを使用するとして算出した。さらに、各国は国際麻薬統制委員会 (International Narcotics Control Board; INCB) に年間の医療用麻薬の使用量を毎年報告しなければならない。これらのデータから、各国の医療用麻薬の必要量に対する実使用量の比率(充足率)を求めて比較した。その結果、わが国の充足率は15.54%であり、先進諸国の中でも特に少なく大きな衝撃を受けた (Fig. 1)。最近まで、わが国は少量でありながらもアジア諸国の中では最も多くの医療用麻薬を使用してきた。しかし最近、韓国の使用量が急に増加して充足

率が47%となり、ヨーロッパの諸国に追いついている。わが国も韓国などの取り組みを参考にしながら、ホスピスの国、英国における充足率が66.38%であることから、英国を当面の目標にしてがん疼痛治療の推進を図る必要があると考えている。一方、米国などを中心に、オピオイド鎮痛薬の乱用やオーバー・ドースによる多くの死者が報告されている。そこで、米国とカナダの充足率を見てみると、それぞれ229.65%、312.56%であり、必要量の2-3倍の医療用麻薬が消費されており、明らかな使い過ぎである。米国の2007年の医療用麻薬のオーバー・ドースなどによる死者数が約12000名に達しており、深刻な社会問題になっている。⁷⁾ このように医療用麻薬の使用量が少なければ、患者が痛みと副作用に苦しみ、多ければ乱用や死亡事故につながることから、医療用麻薬の適正使用と乱用防止のバランスの重要性を肝に命じなければならない。

5. 医療用麻薬を使いたくない理由

わが国の医療用麻薬の使用量が先進諸国の中で最も低い原因として、医療用麻薬に対する誤解や偏見があると思われる。鈴木⁸⁾の報告によると医療用麻薬を処方されたくない理由として、「がんとは関係のない痛みだから(54%)」、「医療用麻薬を使うほどひどい痛みではないから(31%)」、「医療用麻薬は依存・中毒になるかもしれないから(26%)」、「医療用麻薬は末期の患者に使われるものだから(18%)」、「医療用麻薬を一度使うと、薬をやめることができないから(17%)」、「医療用麻薬を使っているうちに効かなくなっていくから(13%)」、「医療用麻薬を服用すると命を縮めるかもしれないから(10%)」、「医療用麻薬を使うと抗がん剤の治療ができなくなるかもしれないから(6%)」、「その他(2%)」が挙げられている。これらの代表的な誤解や偏見の第一に、「医療用麻薬を使うほどひどい痛みではないから」や「医療用麻薬は末期の患者に使われるものだから」には「医療用麻薬はがん疼痛治療の最後の手段だから」という想いがある。第二に、「医療用麻薬を服用すると命を縮めるかもしれないから」が挙げられる。さらに、最も懸念されている誤解が、「医療用麻薬は依存・中毒になるかもしれないから」や「医療用麻薬を一度使うと、薬をやめることができないから」などの依存の問題である。そこで、医療用麻薬に対するこれらの三大誤解につ

いて以下に述べる。

5-1. 医療用麻薬は最後の手段か？ がん患者はがん疼痛をなかなか受け入れることができずに痛みを我慢することが多い。WHO方式がん疼痛治療法は大変有効な除痛手段であるが、がん患者は「モルヒネなどの医療用麻薬で早くから痛みを抑えると、もっと強い痛みに襲われたときに使う鎮痛薬がなくなってしまう」と誤解している。しかし、医療用麻薬はがん疼痛をとるための最後の手段ではない。がん疼痛は非薬物療法でもとることができる。例えば、放射線療法があり、症状緩和を目的とした場合には照射線量も少なく比較的短期間で(30 Gy/10回/2週や8 Gy/1回)終了することも可能である。緩和的放射線治療には禁忌がないと考えられているので、がん疼痛治療に広く用いることができる。さらに、神経ブロックも広く使用されている。神経ブロックは痛みを伝達する神経そのものを遮断するため、一時的であっても確実に除痛が得られる。痛みの部位、範囲、性質によっては完全除痛を得ることも可能である。効果の持続はブロックに用いる薬物により調節することが可能である。また、理学療法もがん疼痛治療に用いられる。理学療法は痛みをとるだけでなく、痛みに伴う症状を和らげることも目的とされている。理学療法には運動療法、温熱療法、電気刺激療法などがある。運動療法は筋力増強訓練やストレッチなどにより、筋肉の緊張をほぐして血流を改善して痛みを緩和する。温熱療法は組織を温めて血管を広げ、血流を改善する。さらに、電気刺激療法は低周波の電気刺激により、痛みを伝達する神経の働きを抑える。最後に、補完代替療法には漢方、鍼灸を中心とした東洋医学が含まれている。このように医療用麻薬以外にもがん疼痛を緩和する方法があり、決して医療用麻薬ががん疼痛治療の最後の手段ではない。

5-2. 医療用麻薬は寿命を縮めるのか？ がん疼痛治療にモルヒネなどの医療用麻薬を使用すると、寿命が縮むと誤解されていることが多い。これまでのがん疼痛治療は患者ががん疼痛を我慢に我慢を重ね、最後の最後にモルヒネを使用するため、モルヒネを使用後間もなくしてがん患者が亡くなるために、モルヒネを使うと寿命が縮むと誤解されることが多くなってしまった。しかし、Lillemore⁹⁾は脾臓がんの痛みをアルコールによる内臓神経ブ

Fig. 2. Effect of Inflammation and the Conditioning Period on the Development of the Morphine-induced Place Preference¹³⁾

** $p < 0.01$; signify conditioning. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$; signify different from the preference in the vehicle-treated group at the respective dose.

ロックで除痛できた患者の余命が生理食塩液を処置した患者の余命より明らかに長いことを報告している。さらに、Wong ら¹⁰⁾は stage III と stage IV のがん患者に腹腔叢ブロックと鎮痛薬により除痛を行って余命を比較したところ、その余命には有意な差がなかったことを報告している。これらの報告から、モルヒネなどの医療用麻薬を用いてがん疼痛治療を行ってもがん患者の寿命を縮めることはなく、むしろ逆に延命されることが明らかにされている。

5-3. 医療用麻薬でがん患者は依存になるのか？

WHO は「幅広い臨床経験によって、鎮痛を目的としてオピオイド鎮痛薬の投与を受けているがん患者には精神依存が発生しないことが明らかにされている」と報告している。¹⁾ 残念ながら、これは臨床経験であり、実証はなされていなかった。そこで、われわれがこのことを実証すべく、炎症性及び神経障害性疼痛下における医療用麻薬の精神依存の基礎研究に取り組んだ。まず、ホルマリンやカラゲニンにより炎症性疼痛モデルラットを作製し、炎症性疼痛下におけるモルヒネの精神依存を条件づけ場所嗜好性試験^{11,12)}に従って評価した。その結果、炎症性疼痛下ではモルヒネの精神依存が有意に抑制された (Fig. 2)。さらに、この炎症性疼痛が減弱すると、精神依存の抑制もまた減弱することを合わせて報告している。¹³⁾ 本現象はわれわれのグループだけでなく、Wade らも薬物自己投与法を用いて、炎症性疼痛下でフェンタニルの自己投与が抑制されることを報告している。¹⁴⁾ われわれは κ オピオイド受容体作

動薬が嫌悪効果を示し、モルヒネの精神依存を抑制することも既に報告している。^{15,16)} また、 κ オピオイド受容体作動薬が中脳辺縁ドパミン神経系の投射先である側坐核におけるドパミン遊離を抑制する。¹⁷⁾ そこで、 κ オピオイド受容体拮抗薬ノル・ビナルトルフィミン (nor-BNI) を前処置して、炎症性疼痛下のモルヒネの精神依存を評価したところ、精神依存の抑制は消失した。¹⁸⁾ 次に、ホルマリン誘発炎症性モデルラットを用いて中脳辺縁ドパミン神経系の投射先である側坐核におけるドパミン遊離をマイクロダイアリース法に従って検討すると、正常ラットでは、モルヒネは中脳辺縁ドパミン神経系を活性化させて、その投射先である側坐核においてドパミンを遊離させて精神依存を示す。一方、炎症性疼痛下ではモルヒネによるドパミン遊離が有意に抑制されることを明らかにした。¹⁹⁾ さらに、ダイノルフィンの抗体を側坐核に投与して炎症性疼痛により遊離されたダイノルフィンを捕獲すると、モルヒネにより再びドパミンが遊離され、精神依存を示すようになった。¹⁹⁾ これらの結果より、炎症性疼痛により報酬系である中脳辺縁ドパミン神経系の投射先である側坐核に介在しているダイノルフィン神経系が活性化され、ダイノルフィンが遊離される。その結果、側坐核に分布している κ オピオイド受容体にダイノルフィンが結合して、モルヒネにより亢進されるドパミン遊離を抑制する。このような機序で、炎症性疼痛下ではモルヒネの精神依存が抑制されることを解明した (Fig. 3)。¹⁹⁾

Fig. 3. Effect of Pretreatment with an Antibody Specific to Dynorphin A (Anti-Dyn) into the N.Acc. on the Extracellular Level of Dopamine in the N.Acc. Induced by Morphine (8 mg/kg, i.p.) under an Inflammatory Pain-like State¹⁹⁾

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ Vehicle/Saline/Saline group vs. Vehicle/Saline/Morphine group. # $p < 0.05$, \$ $p < 0.01$ Vehicle/Saline/Morphine group vs. Formalin/Saline/Morphine group. SS $p < 0.05$, \$ $p < 0.01$ Formalin/Saline/Morphine group vs. Formalin/Anti-Dyn A/Morphine group.

一方、坐骨神経を半分結紮して作製した神経障害性疼痛モデル動物²⁰⁾を用い、モルヒネの精神依存を評価した。その結果、神経障害性疼痛下においても炎症性疼痛下と同様にモルヒネの精神依存は有意に抑制された (Fig. 4)。²¹⁻²³⁾ 神経障害性疼痛下における医療用麻薬の精神依存の形成抑制については、薬物自己投与法を用い、モルヒネだけでなく、ヘロイン、メサドン、ハイドロモルフォン、フェンタニルについても同様の結果が得られることが報告されている。²⁴⁾ この抑制機序は炎症性疼痛の場合と異なり、神経障害性疼痛では中脳辺縁ドーパミン神経系の起始核である腹側被蓋野において β -エンドルフィンが β -エンドルフィン含有神経から過剰に遊離され、シナプス後膜のGABA 介在神経上に分布する μ オピオイド受容体に反応するためにその機能が低下する (Fig. 5)。^{22,23)} その結果、中脳辺縁ドーパミン神経系の活性化が抑制され、投射先の側坐核におけるドーパミンの遊離が抑制されるため、モルヒネの精神依存が抑制される。事実、 β -エンドルフィンのノックアウトマウスを用いて、側坐核におけるドーパミン遊離をマイクロダイアリース法に従って検討したところ、野生型が神経障害性疼痛下でモルヒネによりドーパミン遊離が有意に抑制されるのに対して、 β -エンドルフィンのノックアウトマウスは坐骨神経

Fig. 4. The Place Preference Produced by Subcutaneous Administration of Morphine (4 or 8 mg/kg) in Sham-operated and Sciatic Nerve Ligated Rats Using Conditioned Place Preference Assay²¹⁾

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs. saline groups. # $p < 0.05$ vs. sham groups.

を結紮してもドーパミンの遊離を示し、そして有意な精神依存も発現した (Fig. 6)。²⁵⁻²⁷⁾

このようにわれわれは動物実験において炎症性及び神経障害性疼痛に医療用麻薬の鎮痛用量を投与すれば有意な精神依存が形成されないことを証明した。すなわち、WHO の「Cancer Pain Relief」¹⁾で述べているように、「がん性疼痛に鎮痛目的で医療用麻薬を使用しても精神依存が問題になることはない」という臨床経験をわれわれが基礎研究において実証することができた。このことは、がん患者が医療用麻薬の依存や中毒を恐れることなく、がん疼痛治療に医療用麻薬を適切に、かつ積極的に使用し、がん疼痛から解放されるべきであることを示している。

6. 医療用麻薬の誤解を払拭するために！(麻薬教育の重要性)

2007 年のがん対策基本法の施行や日本緩和医療薬学会の設立により、医学教育や薬学教育への緩和医療の導入が進み、医療用麻薬によるがん疼痛治療の教育が大学教育でもなされるようになってきた。また、緩和薬物療法認定薬剤師、緩和ケア認定看護師やがん性疼痛看護認定看護師が輩出され、緩和医療の充実に貢献している。このように、医療者側に対する医療用麻薬によるがん疼痛治療を含めた緩和

Fig. 5. Effect of Morphine on the Binding of [35 S]guanosine-5'- α -(3-thio)triphosphate ([35 S]GTP γ S) to Membranes of the Lower Midbrain (left), Limbic Forebrain (middle) and Pons/Medulla (right) Obtained from Sham-operated and Sciatic Nerve-ligated Mice

*** $p < 0.001$ versus sham groups.²²⁾

医療の教育が充実してきている。一方、患者やその家族に対する医療用麻薬の教育はほとんどなされていない。子供達には「ダメ、ゼッタイ」教育がしっかり行われ、薬物乱用防止に大いに役立っている。しかし、モルヒネなどの医療用麻薬のがん疼痛治療への必要性については全く触れられていないのが現状である。すなわち、「麻薬は怖いもの、依存（中毒）になって、廃人になってしまうもの」ということが国民に染み付いてがん年齢を迎えることになる。そして、がんを患った患者が初めてモルヒネなどの医療用麻薬を使用する段になって「がんの痛みをとるためにモルヒネなどの医療用麻薬を使っても依存や中毒にはならないので安心してください」と医療者から言われてもにわかには信じられないのもよく理解できる。本心では、「医療用麻薬でも麻薬だから依存や中毒になってしまうだろう」との誤解を払拭できずに、いまだにがんの痛みを我慢している人が多いと言える。そこで、このような誤解を払拭するためには、1日も早く子供達に不正麻薬の「ダメ、ゼッタイ」教育とバランスをとりながら、がん疼痛などへの「医療用麻薬の適正使用の必要性」の教育を並行して行っていく必要がある。

7. がんの痛みを伝える！

がん疼痛治療において大切なことは、痛みのアセスメントである。^{28,29)}日本人には「痛みに耐えることが美德」とする文化（精神）が根付いているため、痛みのアセスメントにおいても過少申告することが

多い。さらに、がん患者が痛みを訴えることは、病状が進行していることを許容することになることから、痛みを耐えることにつながる。したがって、患者と医療者のコミュニケーションをしっかりととり、双方の信頼関係を構築することが大変重要である。さらに、患者は職種によっても言い易いこと、言い難いことが異なり、特に主治医には医療行為全体を否定するようにも思え、「痛い」とはなかなか言い難いし、言うにはかなりの勇気が必要である。しかし、疼痛治療は痛みのアセスメントから始まるので、がん患者が「痛い」と言い易い環境を作ることが重要である。さらに、医療者側は疼痛アセスメントをしっかりと行い、その痛みからがん患者を解放して頂きたい。^{30,31)}

8. がん疼痛からの解放

本稿を執筆している間にも、がん疼痛治療を妨げる2つのことが報道された。まず、俳優今井雅之氏が大腸がんで54歳という若さで亡くなられた。今井氏は記者会見で大腸がんのstage IVで闘病していることを明らかにし、さらに今井氏は「夜中にこんな痛みと闘うのはつらい」、「モルヒネで殺してくれと言いました、安楽死ですね」といったことを発言された。³²⁾これは大きな衝撃で、WHO方式がん疼痛治療法の第一目標は「睡眠時に痛みで目覚めない状態」にすることであり、これが達成されておらず、疼痛治療がなされていなかったことを示している。さらに、モルヒネは寿命を縮めることもない

Fig. 6. Change in the Increased Dialysate Dopamine Level Induced by Morphine in Beta-endorphin Knockout ($-/-$) Mice

Localization of microdialysis probe sites in the mouse N.Acc (A). Effects of treatment with morphine on the dialysate dopamine level in the N.Acc. in sham- or nerve-ligated wild-type and these beta-endorphin knockout ($-/-$) mice (B). Morphine (10 mg/kg, s.c.) or saline was injected at time 0. The data are expressed as percentages of the corresponding baseline levels with S.E.M. $F(1, 234) = 2.824, p < 0.0001$; sham-operated wild type mice treated with morphine vs. sham-operated-endorphin knockout ($-/-$) mice treated with morphine.²⁶⁾

し、安楽死をさせる薬でもない。既に、述べたように医療用麻薬で疼痛コントロールすることにより、余命はむしろ延長することが分かっている。^{9,10)} このような誤った情報が報道されることはがん患者やご家族、さらに医療者に大きな負の影響を与えている。³²⁾

さらに、もう1つはトヨタ自動車のジュリー・ハンプ常務（2015年7月2日辞任）がオキシコドンとアセトアミノフェンの配合錠（パーコセット）を不正輸入したとの容疑で逮捕された。³³⁾ このことで、現在がん疼痛治療を受けている患者やご家族に

不安を与え、患者がその使用を独自に中止するケースが考えられる。そこで、関係機関が急激な中止を行わないことの啓発や急激に中止した場合には退薬症候が発現することを周知徹底する必要がある。

このような出来事で、がん疼痛治療や緩和医療が後退しないようにしてほしい。しかし、これまで何回となく、このようなことを繰り返しているので、マスメディアによる報道のあり方を是非検討して頂きたい。

おわりに

1986年のWHO方式がん疼痛治療法の開発によ

りがんの痛みはとれる時代に突入した。また、わが国において本法に使用できる医療用麻薬は1989年から10年以上に渡ってモルヒネのみであったが、現在ではフェンタニル、オキシコドン、メサドン、タペンタドールが加わり5種類になり、これらをうまく使い熟せば疼痛コントロールの質も向上させることができる。しかし、反対にこれらの医療用麻薬を医師が使いこなすことの困難さも指摘されてきており、薬の専門家である薬剤師の活躍の場でもあると思われる。さらに、医療用麻薬に対する誤解や医療用麻薬の教育不足などから、わが国の医療用麻薬の使用量は先進諸国の中で最も少ない。本稿で述べたように、医療用麻薬に対する誤解は科学的にも解明されてきたので、今後教育の充実に努め、すべてのがん患者が痛みから一日でも早く解放されることを念願している。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- World Health Organization, "Cancer Pain Relief," 2nd ed., 1996.
- Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center: <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>, cited 19 August, 2015.
- Yodogawa Christian Hospital, "Palliative Care Manual," 5th ed., Saishin Igakusha, Osaka, 2008.
- Takeda F., *Pain Clinic*, **1**, 83–89 (1986).
- Ministry of Health, Labour and Welfare, <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000051607.html>, cited 19 August, 2015.
- Duthey B., Scholten W., *J. Pain Symp. Manage.*, **47**, 283–297 (2014).
- Okie S., *N. Engl. J. Med.*, **363**, 1981–1985 (2010).
- Suzuki E., *Pharma Medica*, **32**, 115–119 (2014).
- Lillemoe K. D., Cameron J. L., Kaufman H. S., Yeo C. J., Pitt H. A., Sauter P. K., *Ann. Surg.*, **217**, 447–457 (1993).
- Wong G. Y., Schroeder D. R., Carns P. E., Wilson J. L., Martin D. P., Kinney M. O., Mantilla C. B., Warner D. O., *JAMA*, **291**, 1092–1099 (2004).
- Suzuki T., Masukawa Y., Misawa M., *Psychopharmacology*, **102**, 438–442 (1990).
- Suzuki T., Funada M., Narita M., Misawa M., Nagase H., *Eur. J. Pharmacol.*, **205**, 85–88 (1991).
- Suzuki T., Kishimoto Y., Misawa M., *Life Sci.*, **59**, 1667–1674 (1996).
- Wade C., Krumenacher P., Kitto K. F., Peterson C. D., Wilcox G. L., Fairbanks C. A., *PLoS One*, **8** e79239 (2013).
- Funada M., Suzuki T., Narita M., Misawa M., Nagase H., *Neuropharmacology*, **32**, 1315–1323 (1993).
- Funada M., Suzuki T., Misawa M., *Ann. Psychiat.*, **5**, 223–237 (1995).
- Narita M., Funada M., Suzuki T., *Pharmacol. Ther.*, **89**, 1–15 (2001).
- Suzuki T., Kishimoto Y., Misawa M., Nagase H., Takeda F., *Life Sci.*, **64**, PL1–PL7 (1998).
- Narita M., Kishimoto Y., Ise Y., Yajima Y., Misawa K., Suzuki T., *Neuropsychopharmacology*, **30**, 111–118 (2005).
- Shir Y., Seltzer Z., *Neurosci. Lett.*, **115**, 62–67 (1990).
- Ozaki S., Narita M., Narita M., Iino M., Sugita J., Matsumura Y., Suzuki T., *J. Neurochem.*, **82**, 1192–1198 (2002).
- Ozaki S., Narita M., Narita M., Iino M., Miyoshi K., Suzuki T., *Neuroscience*, **116**, 89–97 (2003).
- Ozaki S., Narita M., Narita M., Ozaki M., Khotib J., Suzuki T., *J. Neurochem.*, **88**, 1389–1397 (2004).
- Martin T. J., Kim S. A., Buechler N. L., Porreca F., Elsenach J. C., *Anesthesiology*, **106**, 312–322 (2007).
- Niikura K., Narita M., Okutsu D., Tsurukawa Y., Nanjo K., Kurahashi K., Kobayashi Y., Suzuki T., *Neurosci. Lett.*, **433**, 54–58 (2008).
- Niikura K., Narita M., Narita M., Nakamura A., Okutsu D., Ozeki A., Kurahashi K., Kobayashi Y., Suzuki M., Suzuki T., *Neurosci. Lett.*, **435**, 257–262 (2008).
- Niikura K., Narita M., Butelman E. R., Kreek M. J., Suzuki T., *Trends Pharmacol. Sci.*, **31**, 299–305 (2010).
- Japanese Society for Palliative Medicine, "Clinical Guidelines for Cancer Pain Manage-

- ment,” Kanehara & Co., LTD., Tokyo, 2014, pp. 29–36.
- 29) Japanese Society of Pharmaceutical Palliative Care and Science, “Textbook of Pharmacotherapy in Palliative Medicine,” Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2014, pp. 20–25.
- 30) Yomiya K., “Clinical Pearls in Palliative Care: You just wanted to know,” Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2011, pp. 56–63.
- 31) Yomiya K., “Gantotsukannwa no Kusuri ga wakaruhon,” Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2013, pp. 1–24.
- 32) <http://matome.naver.jp/odai/2143278087707976001>, cited 19 August, 2015.
- 33) http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20150701-00000106-jij-bus_all, cited 19 August, 2015.