

4

特定の病態による痛みに対する治療

*：神経障害性疼痛

痛覚を伝える神経の直接的な損傷やこれらの神経の疾患に起因する痛み。灼熱痛，電撃痛，痛覚過敏，感覚過敏，アロディニアなどを伴うことがある。難治性で鎮痛補助薬の併用を必要とすることが多い。P20 参照。

1 神経障害性疼痛

● がんによる神経障害性疼痛*に対する有効な治療は何か？

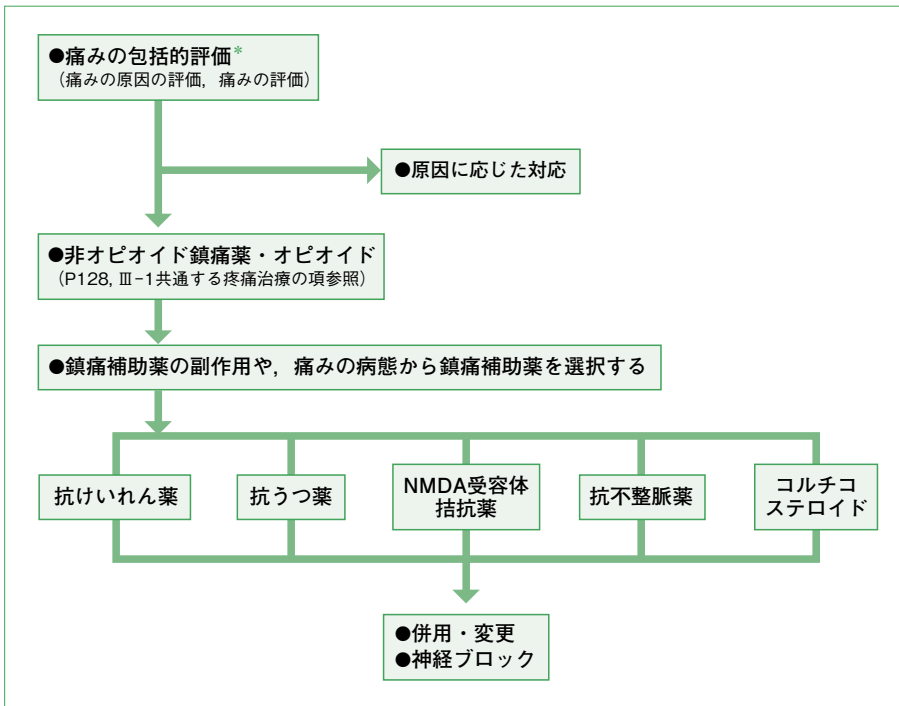
関連する臨床疑問

- ▶ 42 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，行うべき評価は何か？
- ▶ 43 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 44 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，抗けいれん薬，抗うつ薬，抗不整脈薬，NMDA 受容体拮抗薬，コルチコステロイドは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 45 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，ある鎮痛補助薬を増量しても効果がない場合，他の鎮痛補助薬への変更や併用は，行わないことに比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 42 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 43 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128，Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 44 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，抗けいれん薬，抗うつ薬，抗不整脈薬，NMDA 受容体拮抗薬，コルチコステロイドのうちいずれかを投与する。
2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 45 がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，ある鎮痛補助薬を増量しても効果がない場合，専門家に相談したうえで，他の鎮痛補助薬への変更や併用を行う。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

● フローチャート



* : 痛みの包括的評価

本ガイドラインでいう「痛みの包括的評価」とは、①痛みの原因の評価と②痛みの評価からなる。痛みの原因の評価とは、身体所見や画像検査から痛みの原因を診断することであり、疼痛治療に加えて原因に対する治療が必要かどうかの判断などに役立てることができる。痛みの評価とは、患者の自覚症状としての痛みの強さや生活への影響、治療効果を評価するものであり、これを行うことで、患者に合わせた疼痛治療を計画することができるようになる。P29 参照。

痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。特に脊髄圧迫症候群が疑われる場合には、疼痛治療のみならず原因の評価と対応を行う。疼痛治療としては非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。効果が不十分な場合は、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、コルチコステロイドのなかから、副作用と病態から患者に最も適した鎮痛補助薬を選択して投与する。コルチコステロイドは脊髄圧迫症候群など神経への圧迫や炎症による痛みの場合に検討する。1 種類の鎮痛補助薬を増量しても十分に効果がない場合には、他の鎮痛補助薬への変更や併用、または神経ブロックの適応について専門家に相談する。

▶ 臨床疑問 42

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う (P29, Ⅱ-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

神経障害性疼痛は、中枢神経系・末梢神経系の障害によって引き起こされる。

原因は、①がんによる神経障害性疼痛、②がん治療による神経障害性疼痛、③がん・がん治療と直接関係のない神経障害性疼痛がある。これらは原因によって対処する方法が異なる。本ガイドラインの薬物療法では、「がんによる神経障害性疼痛」を扱う。

(1) がんによる神経障害性疼痛

脊髄圧迫症候群、腕神経叢浸潤症候群、腰仙部神経叢浸潤症候群、悪性腸腰筋症

候群などが含まれる（P18，Ⅱ-1 がん疼痛の分類・機序・症候群の項参照）。薬物療法を行うとともに、外科治療，化学療法，放射線治療の適応について検討する。

痛みが脊髄圧迫症候群など神経麻痺の症候であるかを判断する。脊髄圧迫症候群による痛みの場合，下肢麻痺に進展した場合は患者の QOL が大きく損なわれるため，診断精度の高い MRIなどを施行し，早急に放射線治療科・整形外科などの専門家に相談する。

(2) がんの治療による神経障害性疼痛

化学療法による神経障害性疼痛（ビンアルカロイド系薬剤，タキサン系薬剤で多くみられる），乳房切除後疼痛・開胸術後疼痛など外科治療による痛みなどがある。

(3) がん・がん治療と直接関連のない神経障害性疼痛

帯状疱疹後神経痛，糖尿病性神経障害，脊柱管狭窄症などが痛みの原因となっていないかを評価する

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響，痛みのパターン（持続痛か突出痛か），痛みの強さ，痛みの部位，痛みの経過，痛みの性状，痛みの増悪因子と軽快因子，現在行っている治療の反応，および，レスキュー薬の効果と副作用について評価する。

▶ 臨床疑問 43

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は，痛みを緩和する。

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究として，がん患者を対象とした質の高い臨床研究はない。

オピオイドを中心とした WHO 方式がん疼痛治療法の神経障害性疼痛への鎮痛効果を評価した観察研究がある。例えば，Grond ら¹⁾は，オピオイドを中心とした WHO 方式がん疼痛治療法に基づいた治療は，侵害受容性疼痛*，混合性疼痛，神経障害性疼痛のいずれにおいても，同程度の鎮痛効果が得られたと報告した（入院時と 3 日後の痛みの NRS（0～10）：侵害受容性疼痛 6.6→2.6 vs 混合性疼痛 6.5→3.0 vs 神経障害性疼痛 7.0→2.8）。同様に，Mercadante ら（1999）²⁾は，在宅治療において，神経障害性疼痛を含む痛みの多くは，WHO 方式がん疼痛治療法で死亡前 1 週間前

*：侵害受容性疼痛

体性痛と内臓痛に分類される。末梢神経終末の侵害受容器が，熱や機械的・化学的な刺激によって受けた侵害を電気信号に変換し，脳に伝えることで自覚する痛み。P18 参照。

まで緩和できたことを報告している。また、Caraceni ら³⁾によるガバペンチンの効果をみた無作為化比較試験では、オピオイドによる治療が対照群として用いられ、痛みの33%低下を有効とした有効率は、投与後10日目に約60%であった。

Mercadante ら (2009)⁴⁾は、がんによる神経障害性疼痛を有する患者167例の観察研究において、国際疼痛学会の神経障害性疼痛のグレード分類を用いて、がんによる神経障害性疼痛を確定的 (definite, 60例)、可能性が高い (probable, 36例)、可能性が低い (unlikely, 71例) に分類し、オピオイドの鎮痛効果をタイトレーション前後で比較している。それによると、神経障害性疼痛の「可能性が低い」場合では、神経障害性疼痛が「確定的」である場合と比較して、オピオイドによる鎮痛効果が有意に高かったものの、神経障害性疼痛が「確定的」、「可能性が高い」、「可能性が低い」のいずれにおいても、オピオイドのタイトレーションにより有意な鎮痛効果が得られた [NRS (0~10)；確定的： $5.9 \pm 2.2 \rightarrow 2.4 \pm 1.7$ ，可能性が高い： $4.9 \pm 2.2 \rightarrow 2.3 \pm 1.6$ ，可能性が低い： $5.4 \pm 1.9 \rightarrow 1.7 \pm 1.3$]。なお、神経障害性疼痛が「確定的」な場合には、オピオイド増加率が他と比べて高かった。以上より、神経障害痛が確定的な場合でも、オピオイドの積極的な増量と注意深い副作用の対応により臨床的に有効な鎮痛が得られるとしている。

非がん患者の神経障害性疼痛に関するオピオイドの鎮痛効果を評価した Eisenberg⁵⁾の系統的レビューでは、オピオイドは中等度の鎮痛効果があることが確認されている。

＊ ＊

以上より、知見は十分ではないものの、がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和すると考えられる。

したがって本ガイドラインでは、がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、他の機序によるがん疼痛と同様に、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

※1：抗けいれん薬

けいれん（てんかん）発作に用いる薬剤で、鎮痛補助薬としても用いられる。神経の興奮や神経伝達物質を抑制する作用機序により鎮痛効果を発揮する。P80 参照。

※2：抗うつ薬

主にうつ症状を緩和する薬剤で、鎮痛補助薬としても用いられる。中枢神経系のセロトニン、ノルアドレナリン再取り込みを阻害し、下行性抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮する。P78 参照。

※3：抗不整脈薬

不整脈の治療に使用する薬剤で、鎮痛補助薬としても用いられる。痛みによる神経の過敏反応を抑制し、また脊髄後角ニューロンの過剰な活動電位を抑制する。P80 参照。

※4：NMDA 受容体拮抗薬

興奮性の神経伝達物質としても機能するグルタミン酸が、グルタミン酸受容体の一つである NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体に結合するのを阻害して鎮痛作用などを発揮する薬剤。P81 参照。

※5：コルチコステロイド

副腎皮質ステロイド。骨転移痛、腫瘍による神経圧迫、関節痛、頭蓋内圧亢進、胸腔臓器の閉塞などによる痛み中使用される。痛みを感じる部位の浮腫の軽減、ステロイド反応性の腫瘍の縮小などが作用機序と考えられている。P82 参照。

▶ 臨床疑問 44

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、抗けいれん薬^{*1}、抗うつ薬^{*2}、抗不整脈薬^{*3}、NMDA 受容体拮抗薬^{*4}、コルチコステロイド^{*5}は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、コルチコステロイドは、痛みを緩和する可能性がある。

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、コルチコステロイドのうちいずれかを投与する。

2B（弱い推奨、低いエビデンスレベル）

解説

鎮痛補助薬としては、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、およびコルチコステロイドなどがある。

本臨床疑問に関する臨床研究として、非がん疼痛については、比較的豊富な臨床研究により、期待される鎮痛効果と副作用の程度が明らかにされている（P78、Ⅱ-4-3 鎮痛補助薬の項参照）。一方、がんによる神経障害性疼痛についての知見は限られているが、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、コルチコステロイドの一部について、無作為化比較試験を含む知見がある。

Bennett の系統的レビュー⁶⁾でも、抗うつ薬または抗けいれん薬をオピオイドに併用した場合に、副作用により有用性は限定されるが効果が期待されるとしている。

1) 抗けいれん薬

(1) プレガバリン

がんによる神経障害性疼痛への有効性に関しては、1 件の無作為化比較試験がある。Mishra ら⁷⁾は神経障害性疼痛のあるがん患者 120 例を 30 例ずつ AT 群（アミトリプチリンを 50 mg/日より開始し、1 週間おきに 75 mg/日、100 mg/日と増量する群）、GB 群（ガバペンチンを 900 mg/日から開始し、1 週間おきに 1,200 mg/日、1,800 mg/日と増量する群）、PG 群（プレガバリンを 150 mg/日より開始し、1 週間おきに 300 mg/日、600 mg/日に増量する群）、PL 群（プラセボを他の薬剤と同じカプセルに充填して 3 週間内服させた群）の 4 群に分け、痛みが強い時はレスキュー薬としてモルヒネ速放性製剤を投与した際の鎮痛効果、副作用、治療満足度を調査している。その結果、3 週間後の VAS は AT 群で 7.77 から 3.23 へ、GB 群で 7.5 から 3.07 へ、PG 群で 7.77 から 2.5 へ、PL 群で 7.47 から 3.4 に有意に低下し、また PG 群の VAS は GB 群の VAS より有意に低かった（ $p=0.042$ ）。副作用もプレガバリン群で程度の軽い患者が多く、治療満足度の低い患者が少なかった、と報告している。

Moore ら⁸⁾の非がんでのレビューによると、プレガバリン 600 mg/日の NNT^{*1}は、帯状疱疹後神経痛で 3.9、糖尿病性神経障害性疼痛で 5.0、中枢痛で 5.6 であり、眠気が 15～25%に、めまいが 27～46%に、治療の中止は 18～28%で観察されていた。

(2) ガバペンチン

非がん、がん患者の神経障害性疼痛に対して、Wiffen⁹⁾の系統的レビューでは、ガバペンチンには、めまい、眠気、頭痛、下痢、混乱、悪心の副作用があるが、中等度の鎮痛効果があることが確認されている。プラセボは 19%、ガバペンチンは 42%に有効であり、NNT は 4.3 であった。治療中止はプラセボと有意差はなく (14% vs 10%)、重度ではない副作用の NNH^{*2}は 3.7 である。

一方、がん患者の神経障害性疼痛への有効性に関しては、無作為化比較試験が 2 件、前後比較研究が 2 件ある。

Caraceni ら¹⁰⁾による無作為化比較試験では、オピオイド治療中で神経障害性疼痛のあるがん患者 121 例を対象に、ガバペンチン 600～1,800 mg/日とオピオイドの併用治療と、オピオイド単独治療の効果を比較したところ、痛みの NRS は、ガバペンチン併用群でより低下した (7.0→4.6 vs 7.7→5.4, $p=0.025$)。痛みの 33%低下を有効とした有効率は、投与後 1～5 日にガバペンチン群で高かったが (3 日目, 57% vs 31%), 10 日目には差はなくなった (62% vs 64%)。副作用として、眠気 (23% vs 9.7%), 立ちくらみ (8.8% vs 0%), 悪心・嘔吐 (6.3% vs 0%) が多かった。試験中止による症状はいずれも約 7%に認められ、鎮静、呼吸抑制、血圧低下などであった。ガバペンチンは、オピオイド単独治療と比較してある期間に限って、がんによる神経障害性疼痛をより緩和した。

Keskinbora ら¹¹⁾による無作為化比較試験では、オピオイド治療中のがんによる神経障害性疼痛のある患者 75 例を対象に、ガバペンチン平均 629 mg/日 (4 日目)～1,287 mg/日 (13 日目)とオピオイドとの併用治療と、オピオイド単独治療の 13 日間の鎮痛効果を比較したところ、治療 4、13 日後にガバペンチン群により強い鎮痛効果が認められた (ベースラインと比較した NRS の変化: 灼熱痛: -7.4 vs -5.8, $p=0.018$; 電撃痛: -6.8 vs -4.7, $p=0.009$)。ガバペンチン併用での副作用は、眠気 (13% vs 6.2%) が多かったが、悪心は少なく (3.2% vs 19%), めまい (13% vs 13%) は同等であった。呼吸抑制による試験中止はガバペンチン併用群で 1 例認めた。

この他に、2 件の前後比較研究がある。Caraceni ら¹²⁾によるオピオイド治療中のがんによる神経障害性疼痛のある患者 22 例を対象に、ガバペンチン 1,004 mg (600～1,800 mg) の併用を行ったところ、NRS が 6.4 から 3.2 に低下した報告や、Ross ら¹³⁾による、がんによる神経障害性疼痛に対して 300～1,800 mg のガバペンチンとオピオイド併用が 45%に有効 [痛みの程度が Brief Pain Inventory (BPI)^{*3}で 33%以上低下] であったという報告などがある。これらの論文を含む Bennett⁶⁾の系統的レビューにおいて、ガバペンチンのオピオイドとの併用は、他の抗けいれん薬や抗うつ薬と比較してより有効であるとしている。

本邦においても、Takahashi ら¹⁴⁾による前向き観察研究がなされている。がんによる、またはがん治療による神経障害性疼痛があり、オピオイドによる鎮痛効果が十分でない患者に対して、400～1,200 mg のガバペンチンを併用したところ、最悪、

*1 : NNT

(Number Needed to Treat)

1 例の効果を得るためにその治療を何人の患者に用いなければならないかを示す指標。

*2 : NNH

(Number Needed to Harm)

何人の患者を治療すると 1 例の有害症例が出現するかを示す指標。

*3 : BPI (Brief Pain Inventory)

簡易痛み質問表とも呼ばれる患者の自記記載形式の調査表。痛みの強さ (現在, 最悪の時, 最も軽い時 : NRS) と部位, 投薬の鎮痛効果, 痛みが日常生活に影響する程度 (NRS, 7 項目) から構成されている。

最小, 平均の NRS はそれぞれ $7.2 \pm 1.8 \rightarrow 5.9 \pm 2.3$ ($p = 0.0003$), $3.6 \pm 2.3 \rightarrow 3.0 \pm 1.4$ ($p = 0.0033$), $5.7 \pm 1.9 \rightarrow 4.5 \pm 1.5$ と有意に減少した。一方で, 4 例がガバペンチンによると思われる副作用のため研究中止となっていた。

(3) プレガバリン, ガバペンチン以外の抗けいれん薬

プレガバリン, ガバペンチン以外の抗けいれん薬については, 非がん患者での鎮痛効果は中等度であることが示されている。非がん患者の神経障害性疼痛を主とした Finnerup¹⁵⁾ の系統的レビューでは, 50% 以上の痛みの改善を有効とし定義した場合の NNT は, カルバマゼピン 2.0, フェニトイン 2.1, バルプロ酸 2.8 などであり, 抗けいれん薬全体で 4.2 であった。副作用による治療中止の NNH は 11 である (P78, II-4-3 鎮痛補助薬の項参照)。

一方, がん患者では質の高い臨床研究はほとんどなく, フェニトイン, バルプロ酸, クロナゼパムについて少数の研究があるにすぎない。

Yajnik ら¹⁶⁾ の無作為化比較試験では, がん疼痛患者 75 例を対象とし, プブレノルフィン単独 0.4 mg/日, フェニトイン単独 200 mg/日, プブレノルフィン 0.2 mg/日とフェニトイン 100 mg/日併用を比較したところ, 50% 以上の程度で痛みが改善した比率に差はなかった (84% vs 72% vs 88%)。フェニトイン単独群での副作用は頭痛とめまいがそれぞれ 1 例に, 併用群では副作用は観察されなかった。

Hardy ら¹⁷⁾ による無作為化比較試験では, WHO 方式がん疼痛治療法でオピオイドを使用しても痛みの改善がみられない神経障害性疼痛患者 25 例を対象に, バルプロ酸 400~1,200 mg/日併用の効果をみたところ 15 日後の有効率は, ①BPI による痛みを 4 段階に分け, 「痛みなし」, 「少し痛い (1~4)」, 「やや痛い (5~7)」, 「ひどく痛い (8~10)」に分類し 1 段階以上軽快したのは 56%, ②NRS で平均の痛みが絶対値 1 以上低下したのは 67%, ③痛みの低下の程度を % で問い 50% 以上の低下がみられたのは 28% だった。1 例が振戦のために中止, 5 例が病状の悪化のために中止した。副作用は眠気 (8 日目 30%, 15 日目 47%) が最も多く, 次いで, ふらつき (8 日目 10%, 15 日目 41%), 食欲不振 (8 日目 25%, 15 日目 25%) であった。

Hugel¹⁸⁾ らによる前後比較研究では, オピオイドにより鎮痛効果が十分でない神経障害性疼痛のがん患者 10 例を対象に, クロナゼパム 0.5~2 mg (5 日後平均 1 mg) の併用投与の効果をみたところ, 5 例から評価が得られ, 4 段階痛みの評価方法 (0~3) で, 治療前平均 3 から治療後 1 に低下した。3 例は痛みの悪化, 2 例は眠気の悪化のために試験を中止した。

＊ ＊

以上より, プレガバリンおよびガバペンチンは, がんによる神経障害性疼痛に対して, 副作用に注意しながらオピオイドと併用して使用することにより中等度以上の痛みを緩和すると考えられる。ガバペンチン以外の抗けいれん薬は, がんによる神経障害性疼痛に対して, 痛みを緩和する根拠は不十分であるが, 非がん患者の神経障害性疼痛での知見と臨床経験から有効な可能性がある。

2) 抗うつ薬

(1) 三環系抗うつ薬*

非がん患者の神経障害性疼痛の系統的レビューでは, アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬は, 副作用として眠気, 口渇, 霧視, 便秘, 排尿障害が観察されるが,

*: 三環系抗うつ薬

従来から使われてきた抗うつ薬の一種。中枢神経系のセロトニン, ノルアドレナリン再取り込みを阻害し, 下行性抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮する (代表的な薬剤としてアミトリプチリンなど)。

非がん患者の神経障害性疼痛に対して中等度の鎮痛効果があることが確認されている。Saartoら¹⁹⁾のレビューでは、「中等度の鎮痛効果」を有効と定義した場合のNNTは3.6であり、治療中止のNNHは28、重篤でない副作用のNNHは6であった(P78, II-4-3 鎮痛補助薬の項参照)。

一方、がん患者の神経障害性疼痛の有効性に関する知見は限られており、これまでに無作為化比較試験が1件あるのみである。

Mercadanteら²⁰⁾による無作為化クロスオーバー比較試験では、比較的全身状態のよいがんによる神経障害性疼痛でモルヒネ投与中の患者16例を対象に、アミトリプチリン 25 mg 3日間に続き 50 mg 4日間とプラセボとを比較したところ、平均の痛みの強さ(NRS 5.5→4.7 vs 5.4, p値記載なし)や、痛みの最小値、痛みの緩和は変わらなかった。NRSでの痛みの最大値はアミトリプチリンのほうが低下した(8.4→7.0 vs 7.9, $p=0.035$)。しかし、副作用はアミトリプチリンのほうが多く、眠気(1→1.6 vs 0.8, $p=0.036$)、混乱(0.06→0.6 vs 0.06, $p=0.003$)、口渴(1.1→1.8 vs 1.3, $p=0.034$)が観察された。以上より、がん患者におけるアミトリプチリンの効果は少なく、慎重に投与するべきであると結論した。

(2) その他の抗うつ薬

三環系抗うつ薬以外の抗うつ薬として、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin noradrenalin reuptake inhibitor; SNRI)は、非がん患者の神経障害性疼痛ではある程度の鎮痛効果があることが確認されている。

非がん患者の神経障害性疼痛を主としたSaartoら¹⁹⁾の系統的レビューでは、「中等度の鎮痛効果」を有効とし定義した場合のNNTは3.1であり、治療中止のNNHは16、重篤でない副作用のNNHは9.6であった(P78, II-3-3 鎮痛補助薬の項参照)。

Lunnら²¹⁾の非がん患者に対するデュロキセチンの系統的レビューでは、デュロキセチン 60 mgの投与で糖尿病性神経障害のNNTは6、線維筋痛症のNNTは8で、副作用は用量依存性であったが重篤なものはなかった。

がんに関連した神経障害性疼痛として、デュロキセチンの化学療法による神経障害性疼痛に対する効果についての1件の無作為化比較試験と2件の観察研究がある。

Smithら²²⁾の無作為化クロスオーバー比較試験では、パクリタキセルや他のタキサン系薬剤またはオキサリプラチンによりCTCAEでGrade 1以上かつ0~10の11段階スケールで4以上の末梢性神経障害性疼痛と診断された231例を対象に、デュロキセチン 30 mgを1週間、続く4週間は60 mg投与と、プラセボの効果を比較したところ、Brief Pain Inventory(BPI)-Short termによる痛みの平均値は、デュロキセチン投与群でより低下した(1.06 vs 0.34, $p=0.003$)

Yangら²³⁾は、大腸がんに対してオキサリプラチンを含む抗がん剤治療中の患者39例において、CTCAEでGrade 1~3の神経障害と痛みを有する患者を対象にデュロキセチン 30~60 mg/日を12週間投与した際の鎮痛効果[VAS (0~10 cm)で評価し、投与前に比較した場合の30%以上のVASの改善を有効と判断]、神経障害の程度(CTCAE ver3.0)を評価している。9例(23%)は継続投与が困難(4例がめまい、2例が傾眠、不眠、1例が排尿障害)であったが、12週間継続投与が可能であった30例のうち19例(64%)で有意な痛みの改善がみられた。

観察研究の1件は、オキサリプラチン投与に伴う末梢神経障害性疼痛に対する有

効性の検討で、オピオイドとの併用ではなかった。

＊ ＊

以上より、非がん患者およびがん患者の神経障害性疼痛での知見と臨床経験から、がんによる神経障害性疼痛を緩和する可能性があると考えられる。

3) 抗不整脈薬

リドカインなどの抗不整脈薬は、非がんの神経障害性疼痛では軽度の鎮痛効果があることが確認され、副作用として眠気、倦怠感、悪心、末梢のしびれ感、金属味がある。非がん患者の神経障害性疼痛を主とした Challapalli ら²⁴⁾の系統的レビューでは、治療前後での VAS^{*}の減少の平均値が-11 mm であり、副作用のオッズ比は 4.2 (32% vs 12% ; めまいがリドカインで 30% , メキシレチン 16% , 悪心がメキシレチンで 17%) であった (P78, II-4-3 鎮痛補助薬の項参照)。

一方、がんによる神経障害性疼痛への有効性に関する臨床試験としては、無作為化比較試験が 3 件、前後比較研究が 2 件ある。

Ellemann ら²⁵⁾による無作為化比較試験では、10 例のがんによる神経障害疼痛のある患者を対象に、5 mg/kg のリドカインとプラセボを 30 分間で投与することを 1 週間継続した効果を比較したところ、有効率 (痛みの VAS が 15 mm 以上の減少と定義) は、リドカイン群で 20% (2 例)、プラセボで 30% (3 例) であり、リドカインはプラセボより有効であるとはいえなかった。

Bruera ら²⁶⁾による無作為化比較試験では、オピオイドによる鎮痛効果が不十分ながんによる神経障害性疼痛のある患者 10 例を対象に、5 mg/kg のリドカインとプラセボの 30 分単回投与を比較したところ、痛みの VAS は 2 日後まで有意差はなかった。重篤な副作用も観察されなかった。

Sharma ら²⁷⁾による無作為化比較試験では、オピオイドによる鎮痛効果が十分でないがん疼痛のある患者 50 例 (混合性疼痛 52% , 侵害受容性疼痛 30% , 神経障害性疼痛 18%) を対象に、リドカイン 4 mg/kg (2 mg/kg ボーラス後 2 mg/kg を 1 時間かけて投与) とプラセボを比較したところ、痛みの NRS はリドカイン投与後に有意に減少し (投与前 8.5, 8.7 から、それぞれ投与後 6.3 vs 2.3, $p < 0.0001$) , 50% 以上痛みの改善の自覚がみられたのは、リドカイン群 82% に対しプラセボ群 16% であった ($p = 0.0001$) 。減少した NRS 値の半分が再び増加する時間はリドカイン群で 9.3 日に対し、プラセボ群は 3.8 日であった。リドカイン群の副作用として口周囲の感覚低下 (14%) , 耳鳴り (8%) がプラセボ群より多く観察された。

この他に、フレカイニド 100~200 mg の効果をみた von Gunten ら²⁸⁾による前後比較研究では、NRS で最大の痛みの強さが 3 点以上、あるいは 50% 以上の程度が減少することを有効と定義すると、30% の患者で有効であった。副作用は軽度の白血球減少症が観察された。

＊ ＊

以上より、抗不整脈薬については、がんによる神経障害性疼痛に対して有効であるとするものと効果がないとするものがあり、有効性は明らかではない。非がん患者の神経障害性疼痛での知見から、抗不整脈薬はがんによる神経障害性疼痛を緩和する可能性がある。

＊ : VAS

(visual analogue scale)

100 mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印を付けてもらうもの。P32 参照。

4) NMDA 受容体拮抗薬

NMDA 受容体拮抗薬には、ケタミン、アマンタジン、デキストロメトルファン、イフェンプロジルなどがある。このうち、ケタミンには、がんによる神経障害性疼痛について有効なある程度の根拠が示されていたが (P164, 臨床疑問 18 参照)、否定的な無作為化比較試験も発表された。

Hardy ら²⁹⁾は、ケタミンをコントロールされていないがん疼痛のある患者 185 例にオピオイドや標準的補助療法と併用した場合の鎮痛効果をプラセボと比較した。結果として、臨床的に有意と考えられる鎮痛効果 (平均的 BPI が 2 以上の低下でレスキュー薬の使用回数が 4 回未満) を示したのはプラセボ群 27% に対してケタミン群 31% で差がなく ($p=0.55$) (平均の BPI はプラセボ群 3.49, ケタミン群 3.11, $p=0.15$)、副作用の発生比率 (プラセボ群に比較してケタミン群は 1.95, $p<0.001$) と重症度が高く (オッズ比: 1.09, $p=0.039$)、NNT は 25, NNH は 6 であり、これは痛みを侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類して検討を行っても同じであった。

＊ ＊

以上より NMDA 受容体拮抗薬は、専門家に相談し、患者に効果と副作用を十分に説明したうえで、使用を検討する。

5) コルチコステロイド

コルチコステロイドが神経障害性疼痛について有効であることを示す質の高い臨床試験はない。脊髄圧迫症候群など、神経への圧迫や炎症による痛みの場合に有効であることが経験的に示唆されている (P165, 臨床疑問 19 参照)。

＊ ＊

以上より、がんによる神経障害性疼痛に対して、プレガバリンとガバペンチンはがん患者を対象とした臨床試験により中等度の鎮痛効果があることが示唆されている。ガバペンチン以外の抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、ケタミン以外の NMDA 受容体拮抗薬、コルチコステロイドに関しては、十分な知見がないが、非がん患者での知見や臨床経験から、がんによる神経障害性疼痛を緩和する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、がんによる神経障害性疼痛に対して、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、コルチコステロイドのうちいずれかを使用することを推奨する。

どの薬物が他の薬物に比較して鎮痛効果が優れるという十分な根拠はないため、薬物の選択は、薬物の副作用、および、痛みを生じている病態から選択する。すなわち、副作用を含む薬物の効果が、患者にとって好ましいものを優先して選択する。例えば、不眠がある場合には鎮静作用のあるものを優先する、便秘がある場合には抗コリン作用の少ないものを優先する (P78, II-4-3 鎮痛補助薬の項参照)。

病態としては、コルチコステロイドは、脊髄圧迫症候群など神経への圧迫や炎症による痛みの場合に検討する (P165, 臨床疑問 19 参照)。

いずれの薬物も少量で開始して、眠気などの副作用が出ない範囲で、3～5 日毎に増量する。増量の条件として、①痛みがある程度緩和しており、増量により鎮痛効果が得られると考えられる、②許容できる範囲の副作用である、③使用量が一般的な用量の上限に達していないことを目安とする。

▶ 臨床疑問 45

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、ある鎮痛補助薬を増量しても効果がない場合、他の鎮痛補助薬への変更や併用は、行わないことに比較して痛みを緩和するか？

推奨

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、ある鎮痛補助薬を増量しても効果がない場合、他の鎮痛補助薬*への変更や併用が痛みを緩和するかについて十分な根拠がない。

がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、ある鎮痛補助薬を増量しても効果がない場合、専門家に相談したうえで、他の鎮痛補助薬への変更や併用を行う。

2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

* : 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により鎮痛効果を高め、特定の状況下で鎮痛効果を示す薬物（抗うつ薬、抗けいれん薬、NMDA 受容体拮抗薬など）。非オピオイド鎮痛薬やオピオイドだけでは痛みを軽減できない場合に選択される。P78 参照。

解説

本臨床疑問に関する臨床研究として、観察研究が2件ある。

Matsuoka ら³⁰⁾による前後比較研究では、国際疼痛学会の神経障害性疼痛診断基準に合致する痛みを有する15例（男性9例）のがん患者（大腸がん6例、乳がん5例、肺がん3例、不明1例）で、プレガバリンが無効または効果があるが副作用のために十分な増量が困難であった患者を対象に、デュロキセチン 20～40 mg/日を併用投与した際の鎮痛効果と副作用を評価した。その結果、7例で臨床的に有用と考えられるNRSの33%以上の改善がみられた。また、4例で有意な副作用の改善を認めた。

Arai ら³¹⁾によるパイロットスタディでは、オピオイドによる鎮痛効果が十分でないがんによる神経障害性疼痛のあるがん患者52例を対象とし、ガバペンチン 400 mg/日とイミプラミン 20 mg/日の併用は、ガバペンチン 400 mg/日または 800 mg/日およびイミプラミン 20 mg/日の単独投与に比較してNRSが他の群より2以上有意差をもって低下し、また副作用には差がなかった。

非がんも含めた神経障害性疼痛に対して作用機序の異なる2種類以上の薬剤を併用することに関して、1件の系統的レビューがある。Chaparro³²⁾らの系統的レビューでは、2つの薬剤の併用により痛みが軽減するが、どのような組み合わせが効果的で副作用の点で優れているかについてはさらなる検討が必要であるとしている。例えば、Gilron ら³³⁾による無作為化比較試験では、非がんの神経障害性疼痛のある患者56例を対象に、ノルトリプチリン単独、ガバペンチン単独、両薬剤の併用投与の効果を比較したところ、併用群で有意に鎮痛効果が得られた。また、いずれの群でも重篤な副作用はみられなかった。

＊ ＊

以上より、がんによる神経障害性疼痛のある患者に対して、鎮痛補助薬を増量しても十分に効果がない場合に、専門家に相談したうえで作用機序の異なる他の鎮痛

補助薬を併用することを推奨する。併用に際しては副作用に十分留意し、必要であれば先行する鎮痛補助薬の減量を行ったうえでの併用を考慮する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2012）では、オピオイドに部分的にしか反応しない神経障害性疼痛に対してアミトリプチリンかガバペンチンを併用することを推奨している。ただし、オピオイドとこれらの鎮痛補助薬の併用はより強い中枢神経系の副作用を呈することがあるので、注意深いタイトレーションを鎮痛補助薬だけでなくオピオイドに対しても行うべきである、と記載している。

EAPC のガイドライン（2001a）では、脊髄圧迫症候群に対しては、コルチコステロイド、放射線治療、化学療法を検討することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では、抗うつ薬 および/または 抗けいれん薬を第一選択とし、副作用が許容でき効果が得られるまで、常用投与量の範囲内（三環系抗うつ薬 50～150 mg/日、デュロキセチン 60～120 mg/日、抗けいれん薬プレガバリンで 300～600 mg/日、ガバペンチン 900～3,600 mg/日）で増量することを推奨している。脊髄圧迫症候群が疑われる場合には、迅速に専門家へ紹介することと、コルチコステロイドを投与することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では、副作用に留意しつつオピオイドと低用量の抗うつ薬、または抗けいれん薬の併用を推奨している。神経への圧迫による痛みの場合はコルチコステロイドの使用を推奨している。

ACCP のガイドライン（2007）では、鎮痛補助薬（三環系抗うつ薬、抗けいれん薬）を使用し、無効な場合は専門家へ相談することを推奨している。新しく生じた腰背部痛に対しては、MRI で脊髄圧迫症候群の有無を精査し、放射線治療科、脊髄外科などの専門家へ迅速に相談することを推奨している。

日本ペインクリニック学会の非がん疾患による「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」（2011）においては、三環系抗うつ薬（特に第二級アミン TCA：ノルトリプチリン、あるいはアミトリプチリン、イミプラミン）、ガバペンチンまたはプレガバリンといった Ca^{2+} チャネル $\alpha 2\delta$ リガンドを使用することを推奨している。これらを単独もしくは併用しても十分な効果が得られない場合に第二選択薬である SNRI（デュロキセチン）、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤、メキシレチン、および第三選択薬である麻薬性鎮痛薬を検討するか、痛み治療の専門家に紹介することを推奨している。

（瀧川千鶴子，富安志郎，北條美能留）

【文 献】

臨床疑問 43

- 1) Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain 1999 ; 79 : 15-20
- 2) Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 1999 ; 85 : 1849-58
- 3) Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain : a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2909-17

- 4) Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain* 2009 ; 10 : 594-600
- 5) Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioid for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (3) : CD006146

臨床疑問 44

- 6) Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain : systematic review. *Palliat Med* 2011 ; 25 : 553-9
- 7) Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain : a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012 ; 29 : 177-82
- 8) Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3) : CD007076
- 9) Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards J, et al. WITHDRAWN : Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (3) : CD005452
- 10) Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain : a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2909-17
- 11) Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I, et al. 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 : 183-9
- 12) Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999 ; 17 : 441-5
- 13) Ross JR, Goller K, Hardy J, et al. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain : a prospective, open-label study. *J Palliat Med* 2005 ; 8 : 1118-26
- 14) Takahashi H, Shimoyama N. A prospective open-label trial of gabapentin as an adjuvant analgesic with opioids for Japanese patients with neuropathic cancer pain. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 46-51
- 15) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment : an evidence based proposal. *Pain* 2005 ; 118 : 289-305
- 16) Yajnik S, Singh GP, Singh G, et al. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992 ; 7 : 209-13
- 17) Hardy JR, Rees EA, Gwilliam B, et al. A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 21 : 204-9
- 18) Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 26 : 1073-4
- 19) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (4) : CD005454
- 20) Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy : a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002 ; 88 : 239-42
- 21) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; (4) : CD007115
- 22) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al : Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 1359-67
- 23) Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer : an open-label pilot study. *Support Care Cancer* 2012 ; 20 : 1491-7
- 24) Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to neuropathic relieve pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 4
- 25) Ellemann K, Sjogren P, Banning AM, et al. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989 ; 5 : 291-4
- 26) Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992 ; 7 : 138-40
- 27) Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; 37 :

85-93

- 28) von Gunten CF, Eappen S, Cleary JF, et al. Flecainide for the treatment of chronic neuropathic pain : a Phase II trial. Palliat Med 2007 ; 21 : 667-72
- 29) Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 3611-7

臨床疑問 45

- 30) Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. Anticancer Res 2012 ; 32 : 1805-9
- 31) Arai YC, Matsubara T, Shimo K, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. J Anesth 2010 ; 24 : 407-10
- 32) Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 7 : CD008943
- 33) Gilon I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain : a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet 2009 ; 374 (9697) : 1252-61

2 骨転移による痛み

● 骨転移による痛みに対する有効な治療は何か？

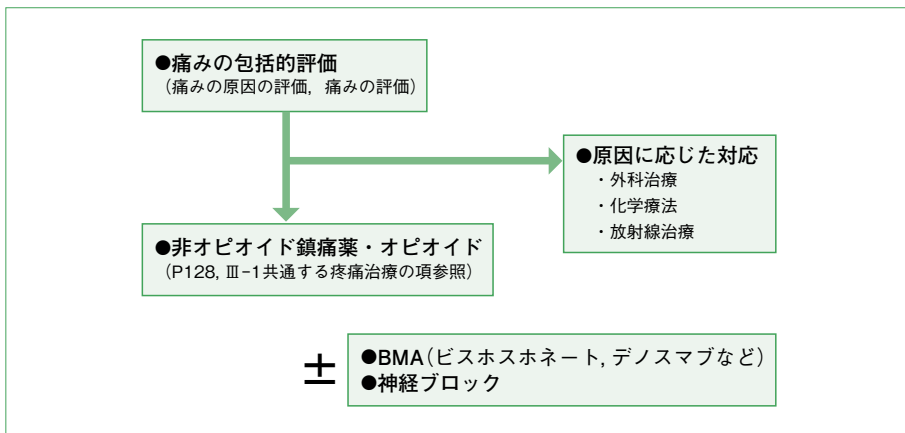
関連する臨床疑問

- ▶ 46 骨転移による痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 47 骨転移による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 48 骨転移による痛みのあるがん患者に対して、ビスホスホネート、デノスマブなどの bone-modifying agents (BMA) は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 46 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 47 骨転移による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う (P128, Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照)。
1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)
- ▶ 48 骨転移による痛みのあるがん患者に対して、予測される生命予後を検討したうえで鎮痛効果を目的として BMA を投与する。
2B (弱い推奨, 低いエビデンスレベル)

● フローチャート



痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。疼痛治療としては、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。予測される生命予後を検討したうえで BMA を投与する。神経ブロックの適応について専門家に相談する。

▶ 臨床疑問 46

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う (P29, II-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

痛みの原因として、がんによる痛み以外の可能性も含めて評価する。骨転移であれば、病変の部位、進展範囲（周囲の神経、血管、筋肉との関係）、単発性か多発性かなどの評価が必要である。画像検査は単純 X 線写真が基本となるが、脊椎であれば MRI、骨盤骨であれば CT を追加することでより詳細な評価が期待できる。さらに、骨シンチグラフィを加えることにより正確な診断が可能となり、全身の多発転移の有無も確認できる。骨転移による骨折は患者の身体機能と QOL を著しく障害することになるため、骨折あるいは切迫骨折の有無を評価する。特に、荷重のかかる大腿骨、臼蓋、脛骨、椎体、上腕骨などへの転移の場合には、外科治療も検討する。骨転移を正確に評価することは、非薬物療法である放射線治療、放射性同位元素 (Sr)、経皮的椎体形成術、神経ブロック^{*1}などの適応を検討する際に必要である (P102, II-8 薬物療法以外の痛み治療法の項参照)。

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響、痛みのパターン（持続痛か突出痛^{*2}か）、痛みの強さ、痛みの部位、痛みの経過、痛みの性状（神経障害性疼痛の混在など）、痛みの増悪因子と軽快因子、現在行っている治療の反応、および、レスキュー薬の効果と副作用について評価する。

特に痛みが持続痛なのか突出痛なのか評価し、神経障害性疼痛の要素があるかを評価する。さらに増悪因子・軽快因子を評価する。これにより生活の仕方、コルセットや杖などの補助具を使うなど、患者の苦痛を増悪させる要因を避け、軽快させる要因を生活に取り入れることができる。

*1：神経ブロック

局所麻酔薬や神経破壊薬、熱などにより神経の伝達機能を一時的・永久的に遮断することによって、または、オピオイドなど鎮痛薬の硬膜外腔・クモ膜下腔への投与によって鎮痛効果を得る手段。

(注釈) 狭義の神経ブロックは一般的に前者をさし、後者とあわせたものを麻酔科的鎮痛 (anesthesiological procedure) と呼ぶことがあるが、本ガイドラインでは、簡便に、両方をあわせて「神経ブロック」と呼ぶ。

*2：突出痛

(breakthrough pain)

持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強。

P23 参照。

▶ 臨床疑問 47

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和する。

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する無作為化比較試験、前後比較研究はともにないが、骨転移による痛みを含むがん疼痛に対する WHO 方式がん疼痛治療法の有用性を示した複数の観察研究がある (P37, II-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照)。

＊ ＊

以上より、骨転移による痛みに対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は有効であると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、骨転移による痛みに対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

▶ 臨床疑問 48

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、ビスホスホネート、デノスマブなどの bone-modifying agents (BMA) はプラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、BMA は投与後 4～12 週では鎮痛効果がある。投与後 4 週以内では鎮痛効果があるという根拠はない。

骨転移による痛みのあるがん患者に対して、予測される生命予後を検討したうえで鎮痛効果を目的として BMA を投与する。

2B (弱い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

1) ビスホスホネート

本臨床疑問に関するビスホスホネートについての臨床研究としては、無作為化比

較試験 30 件を含む系統的レビューがある (Petcu ら¹⁾)。

(1) 投与後 4～12 週の効果

ビスホスホネート投与後 4 週から 12 週での有効率については 8 件で検討されている。有効の定義は、それぞれの研究で、① 6 点のスコア方式において、2 回以上連続して 1 点以上減少あるいは 1 回の測定で 2 点以上減少、② 0～5 段階のスコア方式において、2 回以上連続してスコアが 20% 以上減少、③ 無痛になった場合などと異なっている。これらを原著の定義のまま「有効」とした場合、4 週において有効であった患者数は、ビスホスホネート治療群 214 例中 40 例 (18%)、対照群 194 例中 18 例 (9%) で、NNT 11 (95%信頼区間：6～36) であった。一方、12 週においては、ビスホスホネート治療群 317 例中 103 例 (32%)、対照群 317 例中 55 例 (17%) で、NNT は 7 (95%信頼区間：5～12) であった。副作用は、治療群の 16%、対照群の 15% に悪心・嘔吐を認めたが有意差はなかった。副作用による治療中止は、治療群の 6%、対照群の 0.6% に生じ、治療中止を要するような有害事象に関する NNH は 16 (95%信頼区間：12～27) であった。

(2) 投与後 4 週以内の効果

投与後 4 週以内の鎮痛効果に関する臨床研究としては、無作為化比較試験、前後比較研究はなく、パミドロン酸投与後 6 日目に鎮痛効果を得たという症例報告がある程度である (Eugen ら)。

2) デノスマブ

本臨床疑問に関するデノスマブについての臨床研究としては、プラセボを対照とした無作為化比較試験はないが、ビスホスホネートであるゾレドロン酸を対照とした 3 件の無作為化比較試験を含む系統的レビューがある。

Peddi ら²⁾による系統的レビューでは、乳がんと前立腺がんおよびその他のがん種を対象とした 3 件の無作為化比較試験結果について検討している (Stopeck ら³⁾, Fizazi ら⁴⁾, Henry ら⁵⁾)。

3 件の臨床研究では、疼痛評価を 0 (支障なし) から 10 (最大の支障) 段階で評価する Brief Pain Inventory (BPI) を用いて、4 段階以上の悪化を疼痛増悪、2 段階以上の減少を疼痛軽減と定義している。その結果、デノスマブを投与した患者での疼痛増悪までの期間 (5.5～9.7 カ月) は、ゾレドロン酸を投与した患者での疼痛増悪までの期間 (4.7～5.7 カ月) と比較して疼痛増悪までの期間を延長し、ハザード比は 0.8 (95%信頼区間：0.8～0.9) であった。一方、疼痛軽減までの中央値については、両群間で有意差を認めなかった。

＊ ＊

以上より、骨転移による痛みのあるがん患者において、ビスホスホネート、デノスマブなどの bone-modifying agents (BMA) は投与後 4～12 週では中等度の鎮痛効果があるが、投与後 4 週以内に鎮痛効果があるという根拠はない。また、これらは現在痛みのある患者に対しての鎮痛効果の目的で用いられたものではない。

したがって、本ガイドラインでは、骨転移による痛みに対して、予測される生命予後を検討したうえで鎮痛を目的として BMA を投与することを推奨する。すなわち、投与後 4～12 週の鎮痛効果を期待する場合には投与を行う。一方、投与後 4 週以内の鎮痛効果に関するエビデンスは確立されていないため、「現在の痛み」を緩和

するためにはBMA以外の疼痛治療を十分に行うことが必要である。

既存のガイドラインとの整合性

NCCNのガイドライン（2012）では、NSAIDsは脊髄圧迫のない骨転移による痛みに対して推奨されており、BMA、コルチコステロイドは多発性骨転移による痛みに対して推奨されている。

ESMOのガイドライン（2012）では、ビスホスホネートは通常の鎮痛治療に代替するものではないが、骨転移による痛みに対して有効な根拠があるとしている。

（渡邊絃章，大坂 巖）

【文 献】

- 1) Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2002 (2) : CD002068
- 2) Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases : a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2013 ; 39 : 97-104
- 3) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer : a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010 ; 28 (35) : 5132-9
- 4) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomised, double-blind study. Lancet 2011 ; 377 (9768) : 813-22
- 5) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 1125-32

【参考文献】

- 6) Petcu EB, Schug SA, Smith H. Clinical evaluation of onset of analgesia using intravenous pamidronate in metastatic bone pain. J Pain Symptom Manage 2002 ; 24 : 281-4
- 7) Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006 (4) : CD006250
- 8) Wong MH, Stockler MR, Pavlakakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; CD003474
- 9) Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma : a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; CD003188

3 膵臓がんなどによる上腹部の痛み

● 膵臓がんなどによる上腹部の痛みに対する有効な治療は何か？

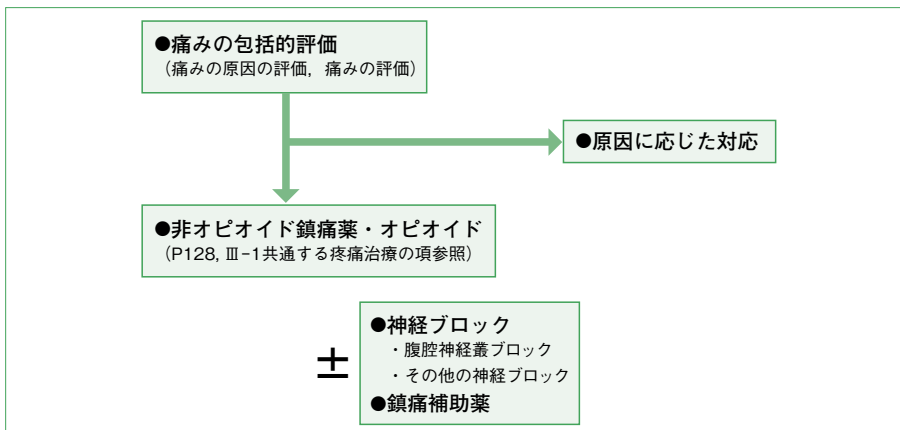
関連する臨床疑問

- ▶ 49 膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 50 膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 51 膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 49 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 50 膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128, Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 51 膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、腹腔神経叢ブロックなどの神経ブロックを行う。
2A（弱い推奨，高いエビデンスレベル）

● フローチャート



痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。疼痛治療としては、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。腹腔神経叢ブロックによって痛みが緩和する可能性があるため、神経ブロックの適応についてなるべく早い時期に専門家に相談する。病態にあわせて鎮痛補助薬を使用する。

▶ 臨床疑問 49

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う(P29, II-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

痛みの原因として、がんによる痛み以外の可能性も含めて評価する。身体所見、画像検査(単純X線, CT, MRI など)から、原因となる病態の評価を行う。がん以外の原因として、胃十二指腸潰瘍, 胆嚢炎, 膵炎などが考えられる場合には、原因の治療を検討する。がんによる痛みの場合、がんに対する治療(化学療法, 放射線治療など)の適応を検討する。

腹腔神経叢ブロックの施行を検討する場合には、腹腔神経叢周囲の腫瘍浸潤の程度が問題となる。鎮痛効果を確実に得るためには、腹腔神経叢周囲に適度なスペースがある時期に神経ブロックを行うことが望ましいため、CT 検査などにより、後腹膜腔が腫瘍の腫大により充満されていないかを確認する。

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響、痛みのパターン(持続痛か突出痛か)、痛みの強さ、痛みの部位、痛みの経過、痛みの性状、痛みの増悪因子と軽快因子、現在行っている治療の反応、および、レスキュー薬の効果と副作用について評価する。

さらに、鎮痛薬以外の鎮痛手段(神経ブロックなど)を患者が希望するかどうかを確認する。

▶ 臨床疑問 50

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和する。

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関連した臨床研究として、膵臓がんなどによる上腹部の痛みに限定して非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療の効果を評価した無作為化比較試験、前後比較研究はない。膵臓がんなどによる上腹部の痛みを含むがん疼痛に対して、WHO 方式がん疼痛治療法が有用であることが複数の観察研究で示唆されている（P37、II-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照）。

＊ ＊

以上より、膵臓がんなどによる上腹部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和すると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、膵臓がんなどによる上腹部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

▶ 臨床疑問 51

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、腹腔神経叢ブロックなどの神経ブロックは、痛みを緩和する。

膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して、腹腔神経叢ブロックなどの神経ブロックを行う。

2A（弱い推奨，高いエビデンスレベル）

解説

〔腹腔神経叢ブロック〕（P111、II-8-2-2-①腹腔神経叢、内臓神経ブロックの項参照）

本臨床疑問に関する臨床研究としては、膵臓がんによる痛みに対して腹腔神経叢ブロック*と薬物療法の鎮痛効果を比較した無作為化比較試験5件を含む系統的レビュー2件（Yan ら¹⁾、Arcidiacono ら²⁾）と、系統的レビューの作成後に報告された無作為化比較試験2件がある（Zhang ら³⁾、Wyse ら⁴⁾）。

Yan ら¹⁾の系統的レビューでは、対象患者は302例でブロック前の痛みのVASは5.0であった。腹腔神経叢ブロックを受けた患者群では、薬物療法を受けた患者群に比較して、痛みのVASの差は、2週間後で-0.3、4週間後で-0.5、8週間後で-0.6（各群の数値の記載なし）であった。オピオイドの使用量は治療前に30 mgであったが、薬物療法単独の場合と比較して、2週目で-40 mg、4週目で-54 mg、8週目で-80 mgと、使用量が少なかった。便秘の発現率が低かったが（オッズ比：0.7）、その他の副作用（低血圧、悪心・嘔吐、下痢、眠気）に有意差は認められず、生存率にも有意差は認められなかった。QOLに関しては、それぞれの研究で異なる評価方法を用いていたために、共通して評価できなかった。著者らは腹腔神経叢ブ

＊：腹腔神経叢ブロック
神経ブロックの一つ。胃、小腸、肝臓、胆嚢、胆道、すい臓、脾臓、腎臓などの上腹部内臓痛に適応。横隔膜脚を越えて腹腔神経叢まで針を進め局所麻酔薬や神経破壊薬を注入する。P111 参照。

ロックには中等度の鎮痛効果があると結論した。

また、Wyse ら⁴⁾は、手術不能の膵臓がんに対して、内視鏡下にエコーガイド腹腔神経叢ブロックを早期に行うことで、痛みの進行を抑えることができると報告している。

＊ ＊

以上より、腹腔神経叢ブロックは、膵臓がんなどによる上腹部の痛みを中等度緩和するとともに、オピオイド使用量を低下させることにより便秘を軽減する可能性があると考えられる。この他に膵臓がんなどによる上腹部痛に対して有効と考えられる神経ブロックとして、硬膜外腔またはクモ膜下腔へのオピオイドや局所麻酔薬の持続投与がある。

したがって、本ガイドラインでは、膵臓がんなどによる上腹部の痛みに対して、腹腔神経叢ブロックなどの神経ブロックの適応についてなるべく早い時期に専門家に相談することを推奨する。

「なるべく早い時期に」とした理由は、以下のとおりである。①腹腔神経叢ブロックが有効に行われるためには、腹腔神経叢周囲にアルコールを注入するための適度なスペースがある時期に行うことが望ましい、②ブロック後に一過性に腸蠕動が亢進するため、蠕動痛が問題となる腸閉塞の症状が合併する前に施行することが望ましい、③膵臓がんの痛みの発現機序は、膵管や間質の内圧上昇、血管内圧の上昇と虚血、侵害受容器を刺激するさまざまな化学物質による末梢感覚神経の感作と考えられている。したがって、痛みを長期間体験することで、末梢、脊髄、中枢へと感作され、痛み閾値が低下する可能性が示唆されているため、早期に行うほうが鎮痛効果を期待できる、④腹水の著しい貯留や刺入部位に椎体転移があるとブロック処置を行うこと自体が困難になる。

既存のガイドラインとの整合性

NCCN によるガイドライン（2012）では、腹腔神経叢ブロックを推奨している。

（山口敬介，井関雅子）

【文 献】

- 1) Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007 ; 102 : 430-8
- 2) Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011 (3) : CD007519
- 3) Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. Dig Dis Sci 2008 ; 53 : 856-60
- 4) Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3541-6

注：以下の文献は Yan らの系統的レビューの対象となっているため個々に検討を行わなかった。

- ・ Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. Pain 1993 ; 52 : 187-92
- ・ Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. Ann Surg 1993 ; 217 : 447-55

- ・ Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, et al. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 1996 ; 64 : 597-602
- ・ Polati E, Finco G, Gottin L, et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 199-201
- ・ Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1092-9

4 胸部の痛み

● 胸部の痛みに対する有効な治療は何か？

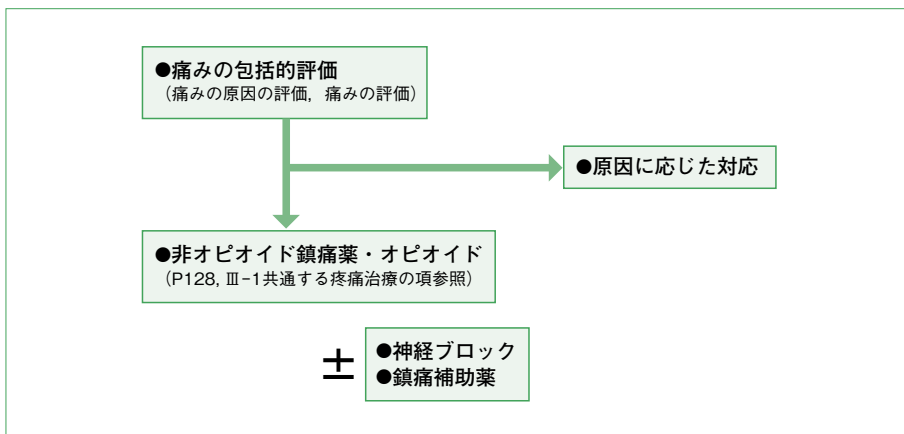
関連する臨床疑問

- ▶ 52 胸部の痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 53 胸部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 54 胸部の痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 52 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 53 胸部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128, Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 54 胸部の痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックを行う。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

● フローチャート



痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。疼痛治療としては、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。硬膜外ブロック、肋間神経ブロック、神経根ブロック、クモ膜下フェノールブロックなどの神経ブロックが有効な場合があるので専門家に相談する。病態にあわせて鎮痛補助薬を使用する。

▶ 臨床疑問 52

胸部の痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う (P29, II-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

痛みの原因として、がんによる痛み以外の可能性も含めて検討する。身体所見、画像検査（単純 X 線、CT、MRI、骨シンチグラフィ、超音波など）から、原因となる病態の評価を行う。特に脊髄圧迫症候群を来す病変があるかどうかに注意する。

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響、痛みのパターン（持続痛か突出痛か）、痛みの強さ、痛みの部位、痛みの経過、痛みの性状、痛みの増悪因子と軽快因子、現在行っている治療の反応、および、レスキュー薬の効果と副作用について評価する。特に体性痛（骨転移、皮膚転移など）か、内臓痛（胸膜浸潤、胸水など）か神経性障害性疼痛かを評価する。

がん疼痛以外の原因（心疾患、肺塞栓、带状疱疹、胸膜炎、気胸、胃十二指腸潰瘍など）が考えられる場合には原因の治療を検討する。

▶ 臨床疑問 53

胸部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

胸部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和する。

胸部の痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B（強い推奨、低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する無作為化比較試験、前後比較研究はない。

胸部の痛みを含むがん疼痛に対する WHO 方式がん疼痛治療法の有用性を示した複数の観察研究がある (P37, II-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照)。

＊ ＊

以上より、胸部の痛みに対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和すると考えられる。したがって、本ガイドラインでは、胸部の痛みに対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

▶ 臨床疑問 54

胸部の痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

胸部の痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和する場合がある。

胸部の痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックを行う。

2C（弱い推奨、とても低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する無作為化比較試験、前後比較研究はない。本邦の7つの緩和ケア病棟と5つの緩和ケアチームを対象とした多施設研究では、紹介された3,553例の患者のうち136例（3.8%）が神経ブロックを受けており、痛み、performance statusの改善がみられ、生命予後が28日以上で、より効果が認められた。そのうち12%が胸部の痛みに関するものであった（Teiら）。

＊ ＊

以上より、十分な知見はないが、胸部の痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックは薬物療法に比較して痛みを緩和する場合があると考えられる。本ガイドラインでは、専門家の合意により、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療の効果が不十分な場合、痛みが胸部に限局している場合には、神経ブロックなどによる疼痛緩和が可能か専門家に相談することを推奨する。

推奨される神経ブロックには、硬膜外ブロック、肋間神経ブロック、神経根ブロック^{*1}、クモ膜下フェノールブロック^{*2}があるが、どのブロックが適しているかは専門家に相談する。一般的には、肋間神経ブロック、高周波熱凝固は1神経根毎に針の刺入が必要であるため限局された範囲の痛み、クモ膜下フェノールブロックは、2-3神経分節の痛み、硬膜外ブロックは複数分節にまたがる痛み、に用いられる。

これらの対応で鎮痛効果が不良の場合や、鎮痛効果は得られていても眠気などの許容できない副作用が生じている場合は、硬膜外・クモ膜下腔内への持続オピオイド投与、局所麻酔薬の併用を検討する。

いずれの手技においても、ブロック針の刺入部位に感染巣がある場合、出血傾向および凝固異常、ショック状態、患者の同意が得られない場合、全身状態が著しく悪化している場合は禁忌となる。したがって、神経ブロックの効果を十分に活かす

*1：神経根ブロック

神経ブロックの一つ。神経根に局所麻酔薬やステロイドを注入し、その神経根が支配している領域の痛みを緩和する治療法。現在では高周波熱凝固装置を用いた熱凝固法が一般的。

*2：クモ膜下フェノールブロック

神経ブロックの一つ。クモ膜下腔に神経破壊薬のフェノールを注入する治療法。肛門や会陰部の除痛に有効。通常の局所麻酔薬を使用する神経ブロックより効果の持続期間が長い。

ためには、適切な施行時期に行うことが重要であり、胸部の限局した痛みを訴える患者は、早期に専門家に相談することが望ましい。

既存のガイドラインとの整合性

NCCN のガイドライン（2012）では、胸壁に限局した痛みに対して硬膜外ブロックや肋間神経ブロックを、体幹に分布しているような痛みに対して硬膜外またはクモ膜下腔へのオピオイドの持続投与を推奨している。

（八戸すず，井関雅子）

【参考文献】

- 1) Tei Y, Morita T, Nakaho T, et al. Treatment efficacy of neural blockade in specialized palliative care services in Japan : a multicenter audit survey. J Pain Symptom Manage 2008 ; 36 : 461-7

＊：会陰部の痛み

骨盤内臓器の内臓知覚は、腹膜内臓器では交感神経線維に伴走して求心性に胸腰脊髄神経節に入る。腹膜外臓器では副交感神経線維に混じり、第2から第4仙骨神経の脊髄神経節に入る。会陰部の知覚は、陰部神経（S2-4）など体性神経の支配を受ける。

5 直腸がんなどによる会陰部の痛み

● 直腸がんなどによる会陰部の痛み＊に対する有効な治療は何か？

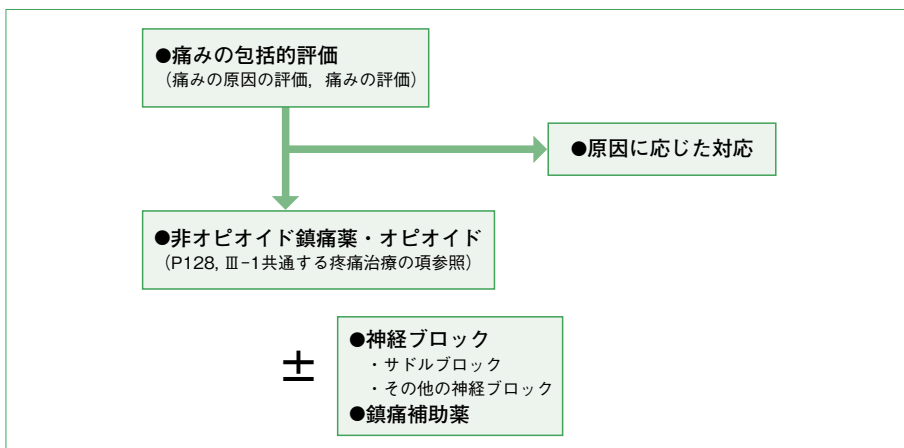
関連する臨床疑問

- ▶ 55 直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 56 直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 57 直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 55 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 56 直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128、Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。
1B（強い推奨、低いエビデンスレベル）
- ▶ 57 直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、サドルブロック、上下腹神経叢ブロックなどの神経ブロックを行う。
2C（弱い推奨、とても低いエビデンスレベル）

● フローチャート



痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。疼痛治療としては、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。尿路変更・人工肛門などすでに排尿・排便機能が廃絶している場合にはサドルブロックによって鎮痛効果を得ることができる可能性があるので専門家に相談する。このほか、その他の神経ブロック（上下腹神経叢ブロックなど）の適応について専門家に相談する。病態にあわせて鎮痛補助薬を使用する。

▶ 臨床疑問 55

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う(P29, II-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

痛みの原因として、がんによる痛み以外の可能性も含め評価する。局所の感染、出血、骨盤内の骨転移、腫瘍の局所再発の有無を検索する。原因に応じて、抗菌薬、放射線治療、化学療法などが疼痛緩和に有効なことがある。

神経ブロックを行う場合には、排尿・排便機能が維持されているかどうかによって選択する方法が異なるため、現在と将来予測される排尿・排便機能を把握しておくことが望ましい。

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響、痛みのパターン（持続痛か突出痛か）、痛みの強さ、痛みの部位、痛みの経過、痛みの性状、痛みの増悪因子と軽快因子、現在行っている治療の反応、および、レスキュー薬の効果と副作用について評価する。また鎮痛薬以外の鎮痛手段（神経ブロックなど）を患者が希望するかどうかを確認する

さらに、増悪因子・軽快因子を評価する。坐位をとると増悪する場合は、環境調整で改善する場合がある。排便時に増悪する場合は、下剤による排便調整で改善する場合がある。直腸腫瘍に対するマイルズ術後の旧肛門部における灼熱痛(burning pain)、アロディニアや異常感覚を伴うなど、体性痛、神経障害性疼痛の要素が大きいと判断される場合は、サドルブロックが有効な場合がある。入浴して温まると痛みが減弱するなど、交感神経の関与の要素が大きいと判断される場合は、上下腹神経叢ブロック、不對神経節ブロックのような交感神経ブロックの効果がある場合がある。

▶ 臨床疑問 56

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和する。

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関連した臨床研究として、直腸がんなどによる会陰部の痛みに限定して非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療の効果を比較した無作為化比較試験、前後比較研究はない。直腸がんなどによる会陰部の痛みを含むがん疼痛に対する WHO 方式がん疼痛治療法の有用性を示した複数の観察研究がある (P37, II-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照)。

＊ ＊

以上より、直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和すると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

▶ 臨床疑問 57

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、サドルブロック、上下腹神経叢ブロックなどの神経ブロックは、痛みを緩和する。

直腸がんなどによる会陰部の痛みのある患者に対して、サドルブロック、上下腹神経叢ブロックなどの神経ブロックを行う。

2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

解説

1) サドルブロック

サドルブロックは、坐位にてクモ膜下腔に高比重のフェノールグリセリンを注入することで、第4、5仙髄神経や尾骨神経を遮断し会陰部の鎮痛効果を得る神経ブロックである。合併症として、膀胱直腸障害が起こる可能性が高い。

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験や前後比較研究はないが、複数の症例報告や記述的研究がある（Slatkin ら、杉ら）。

**

以上より、質の高いエビデンスは存在しないが、臨床経験から、直腸がんなどによる会陰部の痛みに対して、サドルブロックは、膀胱直腸障害を生じうるが、痛みを緩和すると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、直腸がんなどによる会陰部の痛みに対して、尿路変更・人工肛門などすでに排尿・排便機能が廃絶している場合に、サドルブロックが有効な場合があるので専門家に相談することを推奨する。人工肛門があるが尿路変更がなされていない場合には、患者が尿路変更になること（導尿など）を理解すれば、選択できる場合がある。

2) 上下腹神経叢ブロック

上下腹神経叢ブロック^{*}は、骨盤内臓器の交感神経由来の痛みに対する疼痛治療法である。

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験はないが、前後比較研究が1件ある。

Plancarte ら¹⁾の前後比較研究では、VASが7～10で、オピオイドで十分に鎮痛効果が得られないか、または許容できない眠気のためオピオイドを増量できない骨盤腫瘍の患者227例のうち局所麻酔薬の試験的な投与で鎮痛効果が得られた159例（79%）を対象に、上下腹神経叢ブロックを施行した。72%の患者で3週間後のVASが7以上から4以下へと低下した。オピオイド投与量は経口モルヒネ換算量で治療前56 mg/日、治療後32 mg/日と低下した。残りの患者ではVASは4～7と中等度の低下にとどまったが、オピオイド投与量は治療後に65 mg/日から48 mg/日と低下した。眠気の強かった18例の患者のうち16例において、眠気の強さが0～3の評価で2（しばしば眠そうで容易に覚醒しない）から0～1（清明～時に眠そうだが容易に覚醒）へ改善した。排尿・排便困難などの副作用は出現しなかった。

これ以外にも、難治性の会陰部の痛みに対して、前述したサドルブロックとともに上下腹神経叢ブロックは選択肢の一つになりうるとする記述的研究がある（Vissers ら）。

**

以上より、質の高いエビデンスは存在しないが、直腸がんなどによる会陰部の痛みに対して、上下腹神経叢ブロックは、痛みを緩和する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、直腸がんなどによる会陰部の痛みに対して、上下腹神経叢ブロックが有効な場合があるので専門家に相談することを推奨する。

この他の神経ブロックとして、上下腹神経叢ブロックと同じ交感神経ブロックである肛門部からの交感神経由来の痛みに対する、不対神経節ブロックがある。

^{*}：上下腹神経叢ブロック
神経ブロックの一つ。骨盤内臓器由来の痛みに対する治療法。クモ膜下フェノールブロックに比べて、会陰部知覚脱出や排泄障害などが少ない。P112参照。

Agarwal-Kozlowski らによる系統的レビューによると、前立腺がん8例、直腸大腸がん7例を含む43例の患者に施行された診断的ブロック48例を含む76例のCTガイド下の不對神経節ブロックによって、合併症なく有意なNRSの低下と入院期間の短縮、4カ月後の改善効果があった。

さらに、硬膜外腔またはクモ膜下腔へのオピオイドや局所麻酔薬の持続投与が選択肢になる場合がある。患者にどのブロックが適しているのかは専門家に相談することが望ましい。

既存のガイドラインとの整合性

NCCNのガイドライン（2012）では、局在性の直腸肛門痛の場合は、神経破壊薬によるサドルブロック、上下腹神経叢ブロック、オピオイドの硬膜外またはクモ膜下投与などが推奨されている。

（奥津輝男，井関雅子）

【文 献】

- 1) Plancarte R, de Leon-Casasola OA, El-Helaly M, et al. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. Reg Anesth 1997 ; 22 : 562-8

【参考文献】

- 2) Slatkin NE, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life : report of four cases and literature review. Am J Hosp Palliat Care 2003 ; 20 : 62-6
- 3) 杉 崇史, 柳本富士雄, 森山萬秀, 他. サドルフェノールブロックにより大量のオピオイド減量に成功した2症例（日本ペインクリニック学会第35回関西地方会抄録：一般演題Ⅲ）. 日本ペインクリニック学会誌 2005 ; 12 : 429
- 4) Vissers KC, Besse K, Wagemans M, et al. 23. Pain in patients with cancer. Pain Pract 2011 ; 11 : 453-75
- 5) Agarwal-Kozlowski K, Lorke DE, Habermann CR, et al. CT-guided blocks and neuroablation of the ganglion impar (Walther) in perineal pain : anatomy, technique, safety, and efficacy. Clin J Pain 2009 ; 25 : 570-6

6

悪性腸腰筋症候群による痛み

(腸腰筋へのがんの浸潤・転移に伴って起こる鼠径部・大腿・膝の痛み)

● 悪性腸腰筋症候群*による痛みに対する有効な治療は何か？

*：悪性腸腰筋症候群

腸腰筋内の悪性疾患の存在により起こる鼠径部・大腿・膝の痛み。身体所見として、患側の第1～4腰椎神経領域の神経障害、腸腰筋の攣縮を示唆する股関節屈曲固定がみられる。P27 参照。

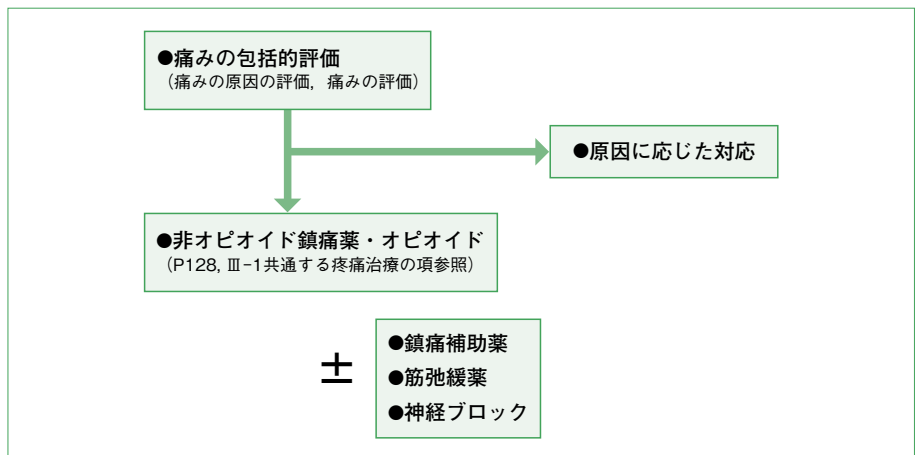
関連する臨床疑問

- ▶ 58 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 59 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 60 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、筋弛緩薬は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 61 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 58 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 59 悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128、Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 60 悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、筋弛緩薬を投与する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）
- ▶ 61 悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、神経ブロックを行う。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

● フローチャート



痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。疼痛治療としては、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。神経障害性疼痛が認められる場合などには鎮痛補助薬の使用を検討する。腸腰筋の攣縮がみられる場合は、筋弛緩薬を使用する。神経ブロックの適応について、専門家に相談する。

▶ 臨床疑問 58

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う (P29, Ⅱ-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

痛みの原因として、がんによる痛み以外の可能性も含めて評価する。悪性腸腰筋症候群による痛みであれば、身体所見として、患側の第1～4腰椎神経領域の神経障害、腸腰筋の攣縮を示唆する股関節屈曲固定がみられることが多い。画像検査では、患側腸腰筋内の悪性腫瘍の存在がみられる。必要に応じて、外科治療、化学療法、放射線治療の適応について検討する。

腸腰筋症候群を示すがん以外の原因として腸腰筋膿瘍などを除外する。

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響、痛みのパターン（持続痛か突出痛か）、痛みの強さ、痛みの部位、痛みの経過、痛みの性状、痛みの増悪因子と軽快因子、現在行っている治療の反応、および、レスキュー薬の効果と副作用について評価する。

特に痛みが持続痛なのか突出痛なのか評価し、神経障害性疼痛の要素があるのかを評価する。さらに増悪因子・軽快因子を評価する。悪性腸腰筋症候群では、股関

節を伸展すると痛みが増強し、屈曲すると痛みが軽快することが多いため、痛みの増強する姿勢を避けるようにする（P20，Ⅱ-1-1-3 神経障害性疼痛の項参照）。

▶ 臨床疑問 59

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和する。

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験や前後比較研究はなく、少数の後ろ向き研究や症例報告しかない。

Agar ら，Stevens らによる症例報告およびレビューでは，WHO 方式がん疼痛治療法に基づいた非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの投与に加えて，抗けいれん薬（ガバペンチン，バルプロ酸ナトリウム，カルバマゼピン），三環系抗うつ薬（アミトリプチリン），デキサメタゾンの投与が有効であった症例が報告されている。

一方，がん疼痛に対する WHO 方式がん疼痛治療法の有用性を示した複数の観察研究がある（P37，Ⅱ-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照）。

＊ ＊

以上より，悪性腸腰筋症候群による痛みに対する知見は限られているが，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は，悪性腸腰筋症候群による痛みを緩和すると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意により，悪性腸腰筋症候群による痛みに対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

▶ 臨床疑問 60

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、筋弛緩薬は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、筋弛緩薬は、痛みを緩和する可能性がある。

悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して、筋弛緩薬を投与する。

2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験や前後比較研究はなく、少数の後ろ向き研究や症例報告しかない。

Agar ら, Stevens らによる症例報告およびレビューでは、腸腰筋の攣縮に伴う股関節の疼痛性屈曲固定（股関節を屈曲位にしている、伸展位にすると痛みを訴える）に対してジアゼパム、バクロフェンの投与が有効であった症例が報告されている。

この他に、骨格筋の攣縮に対する治療薬として、チザニジン、ダントロレンナトリウムが記載されている。

＊ ＊

以上より、十分な知見ではないが、悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、筋弛緩薬は、痛みを緩和する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、特に腸腰筋の攣縮に伴う股関節の疼痛性屈曲固定が認められた場合に筋弛緩薬を投与することを推奨する。

筋弛緩薬として、最も一般的に使用されるものはジアゼパムである。ジアゼパムの効果が不十分な場合は、専門家に相談のうえ、バクロフェン、チザニジン、またはダントロレンナトリウムを検討する。

▶ 臨床疑問 61

悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

推奨

悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、神経ブロックは、薬物療法に比較して痛みを緩和する可能性がある。

悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、神経ブロックを行う。

2C (弱い推奨, とても低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験や前後比較試験はなく、少数の後ろ向き研究や症例報告しかない。

Agar ら, Stevens らによる症例報告およびレビューでは、持続硬膜外ブロック、腰神経叢ブロック（腸腰筋鞘内への局所麻酔薬・神経破壊薬注入）が有効であった症例が報告されている。しかし、薬物療法との比較は行われていない。

＊ ＊

以上より、確実な知見ではないが、悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、神経ブロックは、痛みを緩和する可能性があると考ええる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意として、悪性腸腰筋症候群による痛みのある患者に対して、神経ブロックによる疼痛治療が可能か、専門家に相談することを推奨する。神経ブロックとしては、硬膜外鎮痛法、クモ膜下鎮痛法、腰神経叢ブロック、神経根ブロックがある。

既存のガイドラインとの整合性

既存のガイドラインでは、悪性腸腰筋症候群による痛みに対する記述はみられない。

(松田陽一, 池永昌之)

【参考文献】

- 1) Agar M, Broadbent A, Chye R. The management of malignant psoas syndrome : case reports and literature review. J Pain Symptom Manage 2004 ; 28 : 282-93
- 2) Ampil FL, Lall C, Datta R. Palliative management of metastatic tumors involving the psoas muscle : case reports and review of the literature. Am J Clin Oncol 2001 ; 24 : 313-4
- 3) Stevens MJ, Atkinson C, Broadbent AM. The malignant psoas syndrome revisited : case report, mechanisms, and current therapeutic options. J Palliat Med 2010 ; 13 : 211-6

7 消化管閉塞による痛み

● 消化管閉塞による痛みに対する有効な治療は何か？

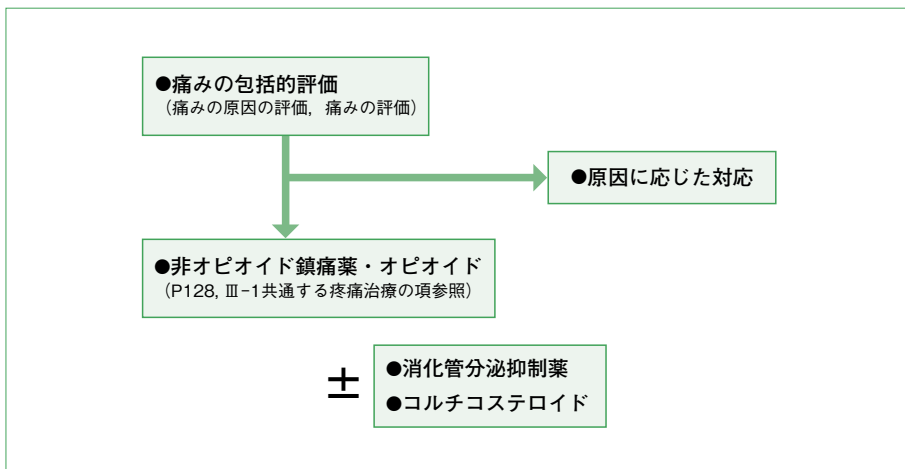
関連する臨床疑問

- ▶ 62 消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 63 消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 64 消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、消化管分泌抑制薬（オクトレオチド酢酸塩，ブチルスコポラミン臭化物）は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 65 消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、コルチコステロイドは、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

- ▶ 62 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶ 63 消化管閉塞による痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128，Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 64 消化管閉塞による痛みのある患者に対して、オクトレオチド酢酸塩またはブチルスコポラミン臭化物のいずれかを使用する。
2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶ 65 消化管閉塞による痛みのある患者に対して、コルチコステロイドを使用する。
2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

● フローチャート



痛みの原因の評価と痛みの評価を行い，原因に応じた対応を行う。疼痛治療としては，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを投与する。消化管分泌抑制薬，コルチコステロイドの投与を行う。

▶ 臨床疑問 62

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？

推奨

痛みの原因の評価と痛みの評価を行う (P29, II-2 痛みの包括的評価の項参照)。

解説

1) 痛みの原因を身体所見や画像検査から評価する

痛みの原因として、がんによる痛み以外の可能性も含めて評価する。病歴・身体所見・腹部単純 X 線・腹部超音波検査などから、消化管閉塞の外科治療適応について検討する。便秘、腹水、腸管の拡張など、痛みに関連する治療可能な他の要因があるかについて評価を行い、それぞれ、排便コントロール、腹水のコントロール、腸管の減圧などを検討する。

2) 痛みの評価を行う

痛みの日常生活への影響、痛みのパターン（持続痛か突出痛か）、痛みの強さ、痛みの部位、痛みの経過、痛みの性状、痛みの増悪因子と軽快因子、現在行っている治療の反応、および、レスキュー薬の効果と副作用について評価する。特に、持続痛か突出痛か（消化管の蠕動による突出痛があるか）、増悪因子・軽快因子（食事や排便が影響しているか）、行っている治療の効果や副作用について評価する。

▶ 臨床疑問 63

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる鎮痛治療は痛みを緩和する。

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

消化管閉塞による痛みに限定した臨床研究は限られている。しかし、消化管閉塞による痛みを含むがん疼痛に対する WHO 方式がん疼痛治療法が有用性を示した複数の観察研究がある (P37, II-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照)。

＊ ＊

以上より、消化管閉塞による痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は、痛みを緩和すると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、消化管閉塞による痛みのある患者に対して、非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。

▶ 臨床疑問 64

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、消化管分泌抑制薬（オクトレオチド酢酸塩，ブチルスコポラミン臭化物）は、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、消化管分泌抑制薬（オクトレオチド酢酸塩，ブチルスコポラミン臭化物）は、痛みを緩和する可能性がある。

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、オクトレオチド酢酸塩またはブチルスコポラミン臭化物のいずれかを使用する。

2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関連する臨床研究としては無作為化比較試験が3件ある。いずれの研究もオクトレオチド酢酸塩とブチルスコポラミン臭化物の効果を比較したものであり、オピオイドの単独治療と、消化管分泌抑制薬とオピオイドとの併用治療の効果を比較したものではない。

Mystakidou ら¹⁾による、外科治療不能のがんによる消化管閉塞のある患者 68 例を対象に、痛みを含む腹部症状に対するブチルスコポラミン臭化物 60～80 mg/日とオクトレオチド酢酸塩 0.6～0.8 mg/日の効果を比較した無作為化比較試験では、いずれも痛みの VAS (0～10) が3日後に改善し、両群に有意差はなかった (5.4→1.3 vs 5.1→1.1, $p>0.05$)。両群ともオピオイドやクロルプロマジンなどが併用されていた。重篤な副作用はなかった。

Ripamonti ら²⁾による、外科治療不能の胃管が挿入されたがんによる消化管閉塞のある患者 17 例を対象に、持続痛・蠕動痛を含む腹部症状に対するブチルスコポラミン臭化物 60 mg/日とオクトレオチド酢酸塩 0.3 mg/日の効果を比較した無作為化比較試験では、いずれも痛みの VRS (4 段階) が3日後に改善し (持続痛: 1.4→0.4 vs 1.4→0.3, $p>0.05$; 蠕動痛: 0.9→0.1 vs 0.7→0.1, $p>0.05$)、両群に有意差はなかった。副作用について記載がない。

Mercadante ら³⁾による、外科治療不能のがんによる消化管閉塞患者 18 例を対象に、持続痛・蠕動痛を含む腹部症状に対するブチルスコポラミン臭化物 60 mg/日とオクトレオチド酢酸塩 0.3 mg/日の効果を比較した無作為化比較試験では、いずれ

も、痛みの VRS 値（4 段階）が 2 日後により改善傾向であり（持続痛：1.8→1.2 vs 0.6→0.3；蠕動痛：0.4→0.2 vs 0.4→0.1, $p>0.05$ ），両群に有意差はなかった。患者死亡およびデータ欠損による脱落症例が 17% あった。副作用については記載がない。

＊ ＊

以上より、痛みを評価項目としたプラセボとの比較による無作為化比較試験がないため十分な根拠ではないものの、消化管閉塞による痛みのある患者に対して、消化管分泌抑制薬（オクトレオチド酢酸塩、ブチルスコポラミン臭化物）は、痛みを緩和する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、鎮痛効果が期待され、重篤な副作用が少ないという理由で、消化管閉塞の痛みに対して、オクトレオチド酢酸塩またはブチルスコポラミン臭化物のいずれかを使用することを推奨する。

特に、蠕動痛に対しては、抗コリン作用の強いブチルスコポラミン臭化物の使用を検討する。

▶ 臨床疑問 65

消化管閉塞による痛みのあるがん患者に対して、コルチコステロイドは、プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推奨

消化管閉塞による痛みのある患者に対して、コルチコステロイドは、痛みを緩和する可能性がある。

消化管閉塞による痛みのある患者に対して、コルチコステロイドを使用する。

2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関連する臨床研究として、1 件の系統的レビューがある。

Feuer ら⁴⁾の系統的レビューでは、がんによる消化管閉塞のある患者を対象に、コルチコステロイドとプラセボの効果を比較した 2 件の無作為化比較試験を検討した。対象患者は 97 例であり、消化管閉塞の再開通（嘔吐や蠕動痛などの症状の消失、軽食の摂取が可能、排ガスあるいは蠕動の存在と定義）の NNT は 6 であり、コルチコステロイドは消化管閉塞の症状緩和に有用な可能性が示唆されると結論している。これらの研究は直接、腹痛に対する効果を評価したものではないものの、再開通の結果として腹痛の改善が得られる可能性がある。

Hardy ら⁵⁾による、がんによる消化管閉塞患者 39 例を対象に、デキサメタゾン 16 mg/日とプラセボの効果を比較した無作為化比較試験では、デキサメタゾン群で消化管閉塞の再開通が多く認められる傾向であった（62% vs 57%）。副作用は 1 例が胃腸障害で試験中止、数例で肛門周囲の不快感が生じたが、重篤な副作用はなかった。

Laval ら⁶⁾による、がんによる消化管閉塞患者 58 例を対象に、メチルプレドニゾン 40 mg/日 静脈内投与（または 240 mg 経口投与）とプラセボの効果を比較した無作為化比較試験では、メチルプレドニゾン群で消化管閉塞の再開通が多く認められた（59% vs 33%, $p=0.080$ ）。副作用はなかった。

＊ ＊

以上より、消化管閉塞による痛みのある患者に対して、コルチコステロイドは、痛みを緩和する可能性があると考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、上記の知見と専門家の合意により、消化管閉塞による痛みのある患者に対して、コルチコステロイドを投与することを推奨する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2012）では、消化管閉塞の痛みに関する記載はない。

EAPC の消化管閉塞についてのガイドライン（2001）では、悪性腫瘍による消化管閉塞に伴う持続痛および蠕動痛は、WHO 方式がん疼痛治療法に従ったオピオイド投与、消化管分泌抑制薬を投与し、オピオイド投与により残存する蠕動痛に対してはブチルスコポラミン臭化物などの抗コリン作用薬を推奨している。コルチコステロイドの有用性については、まだ結論が出ておらず、痛みに限定する記載ではないが、制吐効果および腫瘍や神経周囲の浮腫を改善することで症状緩和に有用な可能性があるとしている。

NCCN のガイドライン（2012）では、消化管閉塞の原因を評価し、緩和手術、放射線治療、化学療法の可能性を考慮する。症状緩和としては消化管の安静、経鼻胃管や胃瘻によるドレナージ、ステロイド かつ/または オクトレオチド酢酸塩が推奨されている。

（久永貴之，志真泰夫）

【文 献】

臨床疑問 64

- 1) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer : a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002 ; 22 (2B) : 1187-92
- 2) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes : a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 23-34
- 3) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, et al. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 188-91

臨床疑問 65

- 4) Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2) : CD001219
- 5) Hardy J, Ling J, Mansi J, Isaacs R, et al. Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care : dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 437-42
- 6) Laval G, Girardier J, Lassaunière JM, et al. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients : do they remove the obstruction? *Pal-*

liat Med 2000 ; 14 : 3-10

【参考文献】

臨床疑問 65

- 7) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al ; Working Group of the EAPC. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end stage cancer. Support Care Cancer 2001 ; 9 : 223-33