がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン

2014年版

編集　特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 JSPM
緩和医療ガイドライン委員会

金原出版株式会社

Clinical Guidelines for Cancer Pain Management

Second Edition

edited by

Japanese Society for Palliative Medicine

©2014

All right reserved.

KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo Japan

Printed in Japan

緩和医療ガイドライン委員会

委員長	太田惠一朗	聖路加国際病院消化器センター/消化器・一般外科
担当委員	田中　桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科〔副委員長〕
	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科〔副委員長〕

がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WPG（Working Practitioner Group）

WPG員長	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科
WPG副員長	森田　達也	聖隷三方原病院緩和支持治療科
ＷＰＧ員	安部　睦美	松江市立病院緩和ケア・ペインクリニック科
	川村三希子	札幌市立大学看護学部
	小山　　弘	国立病院機構京都医療センター総合内科〔外部委員〕
	佐野　元彦	埼玉医科大学総合医療センター薬剤部
	田中　桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
	冨安　志郎	医療法人光仁会西田病院麻酔科
	久原　　幸	手稲渓仁会病院がん治療管理センター緩和ケア室/緩和ケアチーム
	尾藤　誠司	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室〔外部委員〕
	北條美能留	長崎大学病院麻酔科/緩和ケアチーム
	山本　　亮	佐久総合病院佐久医療センター緩和ケア内科
	龍　　恵美	長崎大学病院薬剤部/緩和ケアチーム
執筆者	赤木　　徹	国立がん研究センター中央病院薬剤部
	足立　誠司	鳥取市立病院総合診療科/地域医療総合支援センター
	荒井　保典	聖マリアンナ医科大学放射線医学講座，日本インターベンショナルラジオロジー学会〔外部委員〕
	新幡　智子	筑波大学大学院人間総合科学研究科看護科学専攻
	有賀　悦子	帝京大学医学部緩和医療学講座
	池永　昌之	淀川キリスト教病院ホスピス・こどもホスピス病院ホスピス科
	伊勢　雄也	日本医科大学付属病院薬剤部
	井関　雅子	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座
	今井　堅吾	聖隷三方原病院ホスピス科
	梅田　　恵	株式会社緩和ケアパートナーズ
	大坂　　巌	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
	大澤　匡弘	名古屋市立大学大学院薬学研究科神経薬理学分野
	小笠原利枝	横浜市立みなと赤十字病院看護部
	岡本　禎晃	市立芦屋病院薬剤科
	奥津　輝男	鶴巻温泉病院
	加賀谷　肇	明治薬科大学臨床薬剤学教室
	風間　郁子	筑波大学附属病院看護部
	神谷　浩平	山形県立中央病院緩和医療科
	木下　寛也	国立がん研究センター東病院緩和医療科
	栗山　俊之	和歌山県立医科大学附属病院腫瘍センター緩和ケア部門
	国分　秀也	北里大学病院薬剤部
	小杉　寿文	佐賀県医療センター好生館緩和ケア科，日本ペインクリニック学会

小原　弘之	県立広島病院緩和ケア科
小宮　幸子	横浜市立大学附属病院薬剤部
佐藤　恭子	昭和大学病院リハビリテーション科
佐藤　哲観	弘前大学医学部附属病院麻酔科/緩和ケア診療室
四方　　哲	三重県立一志病院〔外部委員〕
篠原　明子	上青木中央醫院
志真　泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
清水わか子	君津中央病院放射線治療科，日本放射線腫瘍学会
須賀　昭彦	静岡済生会総合病院緩和医療科
鈴木　　勉	星薬科大学薬品毒性学教室
鈴木　正寛	NTT 東日本関東病院緩和ケア科
髙瀬　久光	北陸大学臨床薬学教育センター
瀧川千鶴子	KKR 札幌医療センター緩和ケア科
田口奈津子	千葉大学医学部附属病院麻酔・疼痛・緩和医療科
田中　俊行	高崎総合医療センター外科/緩和医療科
田村　恵子	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻臨床看護学講座緩和ケア・老年看護学分野
長　　美鈴	聖路加国際病院緩和ケア科
坪田　信三	愛媛大学大学院医学系研究科麻酔・周術期学，日本ペインクリニック学会
中川　貴之	京都大学医学部附属病院薬剤部
永倉　久泰	KKR 札幌医療センター放射線科，日本放射線腫瘍学会
中山祐紀子	越川病院看護部
長櫓　　巧	愛媛大学大学院医学系研究科麻酔・周術期学，日本ペインクリニック学会
成田　　年	星薬科大学薬理学教室
西岡　弘晶	神戸市立医療センター中央市民病院総合診療科
野村　基雄	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部
浜野　　淳	筑波大学医学医療系総合診療グループ/緩和ケアチーム
林　　章敏	聖路加国際病院緩和ケア科
林　ゑり子	藤沢湘南台病院看護部
久永　貴之	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
平川奈緒美	佐賀大学医学部麻酔・蘇生学，日本ペインクリニック学会
廣岡　佳代	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科看護システムマネジメント学
細谷　　治	城西大学薬学部薬剤学研究室
細矢　美紀	国立がん研究センターがん対策情報センターがん医療支援研究部教育研修室
松田　陽一	大阪大学大学院医学系研究科麻酔・集中治療医学講座
松本　禎久	国立がん研究センター東病院緩和医療科
八戸　すず	順天堂大学医学部附属順天堂医院緩和医療学研究室
安田俊太郎	国立がん研究センター中央病院薬剤部
山口　敬介	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座
渡邊　紘章	小牧市民病院緩和ケア科

（五十音順）

発刊にあたって

1996年に設立された日本緩和医療学会は，年々その活動規模を拡充し，今や会員数も1万人を突破するまでとなりました。この間，多くの指導的立場の先人が，わが国の緩和ケアの普及・啓発とレベルアップ，そして緩和ケアに従事・関係・支え合う医療者の方々への教育とその知識，技量向上のために様々な分野，地域で尽力してこられました。その数多い業績の中でも，緩和ケア教育と緩和ケアの均てん化のために必須とされる多くの一般的・専門的知識を網羅した各種ガイドラインを上梓することは，当学会に最も期待される事業の一つであり，長きに亘り緩和医療ガイドライン委員会の指導の下に，多くの緩和ケアに必要なガイドラインの作成がなされて参りました。

2004年に会員向けに公開された「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン」に始まり，2006年に「終末期癌患者に対する輸液治療のガイドライン」が，そして2008年には「がん補完代替医療ガイドライン」などが相次いで刊行されました。特に，がん患者にとって最もつらい症状の一つであるがん疼痛克服のために，基本となる薬物療法についてのガイドラインは，刊行に対する会員からの要望が最も高いものでした。そして2010年に「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版」が上梓され，第5刷まで版を重ねてきた次第です。しかし，この数年，トラマドール，オキシコドン注射薬，メサドン，フェンタニル口腔粘膜吸収剤などの新しいオピオイド鎮痛薬が上市されるなど，がん疼痛ケアを取り巻く環境に多くの変化がみられ，当初より予定していた改訂版の刊行について，緩和ケアに関わる医療者の多くから期待される状況が醸し出されて参りました。そして今，日本緩和医療学会の緩和医療ガイドライン委員会太田恵一郎委員長の指導の下，がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂WPGの余宮きのみ委員長および多くのWPG員がその総力を挙げ，結果として，ここに待望の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版」が改訂版として上梓されることになりました。本ガイドラインの目的，執筆方法，構成，推奨の強さ，エビデンスレベル等の扱いとコンセプトは本質的には2010年版を基盤とし，あえて大きな変更は行わず，したがって目次に掲げられた項目もほぼ同じ内容，配置となっています。しかし，オピオイド鎮痛薬や患者の認識，薬物療法以外の治療法，神経障害性疼痛，海外ガイドラインの抜粋など，近年の新しい薬剤や理論，治療法の進展，海外からの新たな情報など，変遷の多い項目については，その記述量を増やし，2010年版に比べ約60ページの総ページ数増加となっており，時代に即した新鮮な内容を十分に盛り込んであります。

本ガイドラインが，わが国の緩和医療・ケアを今も支え，これからも支えていくメディカルスタッフの方々の大きな一助となり，それが「より良い緩和医療・ケアを切望する患者・家族により良い緩和医療・ケアを届ける」ことに繋がることを祈願して，巻頭のことばとさせていただきます。

2014年5月

特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
理事長　細 川 豊 史

目 次

Ⅰ章　はじめに

1 ガイドライン作成の経緯と目的 2
1. 2010 年版ガイドライン作成の経緯 2
2. 2014 年版ガイドライン改訂の経緯 3
3. ガイドラインの目的 4

2 ガイドラインの使用上の注意 5
1. ガイドラインの使用上の注意 5
2. ガイドラインの構成とインストラクション 6
3. 日本緩和医療学会の他の教育プログラムとの関連 7

3 推奨の強さとエビデンスレベル 8
1. エビデンスレベル 8
2. 推奨の強さ 9
3. エビデンスレベルと推奨の強さの臨床的意味 10

4 用語の定義と概念 12

Ⅱ章　背景知識

1 がん疼痛の分類・機序・症候群 18
1. 痛みの性質による分類 18
1 体性痛 19
2 内臓痛 19
3 神経障害性疼痛 20
2. 痛みのパターンによる分類 23
1 持続痛 23
2 突出痛 23
3. 痛みの臨床的症候群 25
1 がんによる痛みの症候群 26
2 がん治療による痛みの症候群 27

2 痛みの包括的評価 29
1. 痛みの原因の評価 29
1 身体所見 29
2 画像所見 30
2. 痛みの評価 31
1 日常生活への影響 31
2 痛みのパターン 31
3 痛みの強さ 32
4 痛みの部位 34
5 痛みの経過 34
6 痛みの性状 34
7 痛みの増悪因子と軽快因子 34
8 現在行っている治療の反応 34
9 レスキュー薬の効果と副作用 34
10 患者の痛みや痛みの治療に関する心理社会的な評価 35

3 WHO 方式がん疼痛治療法 37
1. WHO 方式がん疼痛治療法とは 37
2. 目標の設定 37
3. 鎮痛薬の使用法 38
1 経口的に（by mouth） 39
2 時刻を決めて規則正しく（by the clock） 39
3 除痛ラダーにそって効力の順に（by the ladder） 40
4 患者ごとの個別的な量で（for the individual） 40
5 その上で細かい配慮を（with attention to detail） 40
4. WHO 方式がん疼痛治療法の有効性と課題 41

4 薬理学的知識 42
1 オピオイド 42
1. オピオイドとは何か―薬理学的特徴 42
1 オピオイドとは 42
2 オピオイド受容体の構造と情報伝達 42
3 オピオイド受容体を介した薬理作用 43
2. 国内で利用可能なオピオイドとその特徴 44
1 製剤の特徴 44
3. 投与経路の変更 48
1 経口投与 48
2 直腸内投与 48

3 経皮投与 48
4 持続皮下注 48
5 持続静注 49
6 筋肉内投与 49
7 経口腔粘膜投与 49
4. オピオイドスイッチング 49
1 オピオイドスイッチング 49
2 オピオイドスイッチングの実際 50
5. 換算表 50
6. 各オピオイドの薬理学的特徴 51
1 麻薬性鎮痛薬 51
2 麻薬拮抗性鎮痛薬 55
7. 特殊な病態でのオピオイドの選択 56
1 腎機能障害 56
2 透　析 56
3 肝機能障害 57
8. オピオイドによる副作用と対策―消化器系の副作用と対策 57
1 悪心・嘔吐 57
2 便　秘 59
9. オピオイドによる副作用と対策―その他の副作用と対策 60
1 眠　気 60
2 せん妄・幻覚 60
3 呼吸抑制 60
4 口内乾燥 61
5 瘙痒感 61
6 排尿障害 62
7 ミオクローヌス 62
8 痛覚過敏 62
9 心血管系の副作用 62
10. オピオイドに与える影響・薬物相互作用 63
1 薬物相互作用とは 63
2 オピオイド使用時に注意すべき相互作用 63
3 特にモルヒネ・オキシコドン・フェンタニル・メサドン使用時に注意すべき相互作用 63
11. 非ステロイド性消炎鎮痛薬使用時に注意すべき相互作用 65
12. オピオイドと食事の影響 66
13. 精神依存・身体依存・耐性 66
1 定　義 66
2 薬理学的基盤 70
3 臨　床 72
2 非オピオイド鎮痛薬 74
1. 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs） 74
1 薬理学的特徴 74
2 副作用 75
2. アセトアミノフェン 76
1 薬理学的特徴 76
2 用法・用量 77
3 副作用 77
3 鎮痛補助薬 78
1. 鎮痛補助薬の定義 78
2. 鎮痛補助薬の概要 78
3. 各鎮痛補助薬の特徴 78
1 抗うつ薬 78
2 抗けいれん薬 80
3 局所麻酔薬・抗不整脈薬 80
4 NMDA 受容体拮抗薬 81
5 中枢性筋弛緩薬 81
6 コルチコステロイド 82
7 ベンゾジアゼピン系抗不安薬 82
8 ビスホスホネート，デノスマブなどの bone-modifying agents（BMA） 82
9 その他 83
5 麻薬に関する法的・制度的知識 84
1. 麻薬の取り扱いに関する一般的事項 84
1 麻薬免許証 84
2 麻薬管理 84
3 麻薬の施用・交付 84
4 麻薬の廃棄 84
5 麻薬管理における事故・盗難 85
2. 麻薬に関するよくある質問 85
1 病院・診療所での取り扱いについて 85
2 薬局での取り扱いについて 86
3 在宅医療での取り扱いについて 87
4 麻薬に関する問い合わせ先 88
6 患者のオピオイドについての認識 89
1. 患者はオピオイドをどうとらえているか 89
1 オピオイドに対する患者の心配は何か 89
2. オピオイドの誤解についての医学的真実 92
1 「オピオイドを使用すると麻薬中毒になる」という誤解 92

2 「オピオイドを使用すると寿命が縮まる」という誤解 92
3. オピオイドの服薬指導 93
1 服薬指導におけるコミュニケーション 94
2 痛みとオピオイドに関する正しい認識 94
3 オピオイドによる疼痛マネジメントと服薬指導 94
7 がん疼痛マネジメントを改善するための組織的な取り組み 97
1. 海外での取り組み 97
1 医療従事者への教育 97
2 がん疼痛アセスメントのルーチン業務化 98
3 がん疼痛治療の監査（audit）と医療従事者へのフィードバック 98
4 コンピューターを用いた診療支援システム（CDSS） 98
5 専門家・専門チームへの相談 98
6 地域に対する介入 99
2. 国内での取り組み 100
1 がん対策基本法と PEACE プロジェクト 100
2 ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムにおける痛みのマネジメント教育 101
8 薬物療法以外の痛み治療法 102
1 放射線治療 102
1. がん疼痛治療における放射線治療概論 102
1 がん疼痛治療における放射線治療の基本的な考え方 102
2 放射線治療の種類 103
2. 代表的ながん疼痛治療に対する放射線治療 104
1 有痛性骨転移に対する放射線治療 104
2 脳転移に対する放射線治療 107
3 その他のがん疼痛に対する放射線治療 107
2 神経ブロック 109
1. 神経ブロック総論 109
1 神経ブロックとは 109
2 利点と欠点 109
3 適応と禁忌 109
4 神経ブロックの課題 110
2. 神経ブロック各論 111
1 腹腔神経叢ブロック，内臓神経ブロック 111
2 下腸間膜動脈神経叢ブロック 112
3 上下腹神経叢ブロック 112
4 クモ膜下鎮痛法 113
5 硬膜外鎮痛法 114
3 経皮的椎体形成術（骨セメント） 116
1. 経皮的椎体形成術の概要 116
2. 適　応 116
3. 手技の概要 117
4. 成　績 118
5. 本邦の状況と椎体形成術の扱い 118

Ⅲ章　推 奨

● **推奨の概要** 122
1 共通する疼痛治療 128
1 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者 128
● 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？ 128
2 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者 137
● 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？ 137
3 オピオイドが投与されている患者 155
❶ オピオイドが投与されている患者で，持続痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？ 155
❷ オピオイドが投与されている患者で，突出痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？ 169
2 オピオイドによる副作用 181
1 悪心・嘔吐 181
● オピオイドが投与された患者において，悪心・嘔吐が発現した時に有効な治療は何か？ 181
2 便　秘 190
● オピオイドが投与された患者において，便秘が発現した時に有効な治療は何か？ 190
3 眠　気 196
● オピオイドが投与された患者において，眠気が発現した時に有効な治療は何か？ 196

4 せん妄 204
● オピオイドが投与された患者において，せん妄が発現した時に有効な治療は何か？ 204
3 がん疼痛マネジメントにおける患者教育 212
● がん疼痛マネジメントを受けている患者に，疼痛マネジメントについて教育を行うことは有効か？ 212
4 特定の病態による痛みに対する治療 220
1 神経障害性疼痛 220
● がんによる神経障害性疼痛に対する有効な治療は何か？ 220
2 骨転移による痛み 234
● 骨転移による痛みに対する有効な治療は何か？ 234
3 膵臓がんなどによる上腹部の痛み 239
● 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？ 239
4 胸部の痛み 244
● 胸部の痛みに対する有効な治療は何か？ 244
5 直腸がんなどによる会陰部の痛み 248
● 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？ 248
6 悪性腸腰筋症候群による痛み 253
● 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？ 253
7 消化管閉塞による痛み 258
● 消化管閉塞による痛みに対する有効な治療は何か？ 258

Ⅳ章　資 料

1 作成過程 266
1．2010 年版の作成過程 266
1 概　要 266
2 臨床疑問の設定 266
3 系統的文献検索 266
4 ガイドラインと教科書 266
5 妥当性の検証 268
6 緩和医療学会の承認 269
7 ガイドライン作成者 269
2．2014 年版の作成過程 272
1 概　要 272
2 臨床疑問の設定 273
3 系統的文献検索 273
4 ガイドライン 273
5 妥当性の検証 273
6 緩和医療学会の承認 274
7 ガイドライン作成者と利益相反 274
2 文献の検索式 277
1．2010 年版の文献検索式 277
2．2014 年版の文献検索式 297
3 今後の検討課題 298
1．2010 年版での今後の検討課題 298
1 2010 年版のガイドラインでは，対応しなかったことについて 298
2 背景知識，用語の定義について 298
3 今後の検討や，新たな研究の必要なこと 299
2．2014 年版での新たな検討課題 300
1 今回のガイドラインでは，対応しなかったことについて 300
4 海外他機関による疼痛ガイドラインの抜粋 301
1．成人のがん疼痛：NCCN の臨床ガイドライン（Web, 2012） 301
2．がん疼痛に対するオピオイドの使用：エビデンスに基づいた EAPC の推奨（Lancet Oncol, 2012） 304
3．がん疼痛のマネジメント：ESMO の臨床ガイドライン（Ann Oncol, 2012） 306
4．経口モルヒネの副作用対策：エビデンスに基づいた EAPC のレポート（JCO, 2001） 308
5．突出痛：EAPC のコンセンサスレポート（Cancer, 2002） 309
6．がん疼痛におけるモルヒネと代替オピオイド：EAPC の推奨（BJC, 2001） 310
7．がん疼痛のマネジメント：ESMO の臨床的推奨（Ann Oncol, 2007） 311
8．肺がんの緩和ケア：エビデンスに基づいた ACCP の臨床ガイドライン（Chest, 2007） 312
ガイドラインプール・リスト 312
索　引 315

臨床疑問一覧

1 共通する疼痛治療

1 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者

● 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？ 128

[臨床疑問 1] 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？ 129

[臨床疑問 2] 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？ 130

[臨床疑問 3] 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？ 131

[臨床疑問 4] 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，ある非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）は，他の非オピオイド鎮痛薬に比較して痛みを緩和するか？ 132

[臨床疑問 5] 痛みで NSAIDs が投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，H_2受容体拮抗薬は，プラセボに比較して胃潰瘍の発生を予防するか？ 134

2 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者

● 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？ 137

[臨床疑問 6] 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？ 139

[臨床疑問 7] 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？ 139

[臨床疑問 8] 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，あるオピオイドは，他のオピオイドに比較して痛みを緩和するか，副作用が少ないか？ 141

[臨床疑問 9] オピオイドの製剤や投与方法により，鎮痛効果や副作用に差があるか？ 146

9-1 モルヒネの速放性製剤は，徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？ 146

9-2 モルヒネのある徐放性製剤は，他の徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？ 146

9-3 モルヒネの 24 時間徐放性製剤の朝 1 回投与は，夜 1 回投与に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？ 146

[臨床疑問 10] オピオイドを開始する時に，制吐薬を予防投与することは，投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させるか？ 149

[臨床疑問 11] オピオイドを開始する時に，下剤を投与することは，投与しないことに比較して便秘を減少させるか？ 150

[臨床疑問 12] 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られないがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を中止せずにオピオイドを開始することは，非オピオイド鎮痛薬を中止してオピオイドを開始することに比較して痛みを緩和するか？ 151

3 オピオイドが投与されている患者

❶ オピオイドが投与されている患者で，持続痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？ 155
[臨床疑問 13] 持続痛のある患者において，行うべき評価は何か？ 157
[臨床疑問 14] オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？ 158
[臨床疑問 15] オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量の増量は痛みを緩和するか？ 159
[臨床疑問 16] あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドへの変更（オピオイドスイッチング）や，他のオピオイドの追加は痛みを緩和するか？ 160
16-1 あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更することは，痛みを緩和するか？ 160
16-2 あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドを追加することは，痛みを緩和するか？ 160
[臨床疑問 17] あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは，痛みを緩和するか？ 162
[臨床疑問 18] オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとケタミンの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？ 164
[臨床疑問 19] オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとコルチコステロイドの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？ 165

❷ オピオイドが投与されている患者で，突出痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？ 169
[臨床疑問 20] 突出痛のある患者において，行うべき評価は何か？ 170
[臨床疑問 21] 突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？ 171
[臨床疑問 22] 定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量・投与間隔の短縮は，増量・投与間隔の短縮をしない場合に比較して，痛みを緩和するか？ 175
[臨床疑問 23] レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量は，増量しない場合に比較して痛みを緩和するか？ 177
[臨床疑問 24] 突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？ 178

2 オピオイドによる副作用

1 悪心・嘔吐

● オピオイドが投与された患者において，悪心・嘔吐が発現した時に有効な治療は何か？ 181
[臨床疑問 25] オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？ 182
[臨床疑問 26] オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，制吐薬は，プラセボに比較して悪心・嘔吐を改善するか？ 183
[臨床疑問 27] オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？ 186
[臨床疑問 28] オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？ 187

2 便　秘
● オピオイドが投与された患者において，便秘が発現した時に有効な治療は何か？ 190
[臨床疑問 29] オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？ 191
[臨床疑問 30] オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤は，プラセボに比較して便秘を改善するか？ 192
[臨床疑問 31] オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して便秘を改善するか？ 194

3 眠　気
● オピオイドが投与された患者において，眠気が発現した時に有効な治療は何か？ 196
[臨床疑問 32] オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？ 197
[臨床疑問 33] オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬，コリンエステラーゼ阻害薬，カフェインは，プラセボに比較して眠気を改善するか？ 198
[臨床疑問 34] オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？ 200
[臨床疑問 35] オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？ 202

4 せん妄
● オピオイドが投与された患者において，せん妄が発現した時に有効な治療は何か？ 204
[臨床疑問 36] オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？ 205
[臨床疑問 37] オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬は，プラセボに比較してせん妄を改善するか？ 206
[臨床疑問 38] オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？ 208
[臨床疑問 39] オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？ 210

3 がん疼痛マネジメントにおける患者教育
● がん疼痛マネジメントを受けている患者に，疼痛マネジメントについて教育を行うことは有効か？ 212
[臨床疑問 40] がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行うことで，痛みは緩和するか？ 212
[臨床疑問 41] がん疼痛マネジメントについての教育は，どのように行うべきか？ 216

4 特定の病態による痛みに対する治療
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？ 220
[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？ 221
[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？ 222
[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，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？ 224

[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？ 230

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？ 234

[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？ 235

[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？ 236

[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？ 236

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？ 239

[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？ 240

[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？ 240

[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？ 241

4　胸部の痛み

● 胸部の痛みに対する有効な治療は何か？ 244

[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？ 245

[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？ 245

[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？ 246

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？ 248

[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？ 249

[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？ 250

[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？ 250

6　悪性腸腰筋症候群による痛み

● 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？ 253

[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？ 254

[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？ 255

[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？ 256

[臨床疑問 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？ 257

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？ 258
[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？ 259
[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？ 259
[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？ 260
[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？ 261

Ⅰ章　はじめに

1 ガイドライン作成の経緯と目的
2 ガイドラインの使用上の注意
3 推奨の強さとエビデンスレベル
4 用語の定義と概念

1 ガイドライン作成の経緯と目的

診療ガイドラインとは，医師をはじめ医療者と患者が関わる特定の臨床的な状況において，医療者および患者が適切な判断をするために体系的にまとめられた臨床指針と考えられる。そのようなガイドラインに求められる要件は，まずそこに記載されている推奨や勧告が信頼できることである。すなわち，すべての重要な選択肢や推奨が記載されており，それらは明確で実際的な方法により選択されたエビデンスに基づいており，かつ専門家の客観的評価を受けていることが重要である。さらに，ガイドラインの推奨や勧告に妥当性があり，しかも現実的で臨床的意義のあることが重要である。ただし，いかに優れたガイドラインでも，すべての患者に適用できるわけではない。ガイドラインを「金科玉条」とすることは，厳に戒めるべきことである。

1. 2010 年版ガイドライン作成の経緯

ガイドライン作成の経緯について述べる。日本緩和医療学会（以下，当学会とする）は 2000 年 7 月に「Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（以下，がん疼痛治療ガイドラインとする）を出版した。その後，がん疼痛治療ガイドラインは 2003 年から 2005 年にかけて厚生労働科学研究費補助金「がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究」において，2000 年以降の世界のがん疼痛治療ガイドラインの作成の状況，がん疼痛に関する新たな体系的レビューをふまえて改訂が試みられた。次いで，2006 年から 2008 年にかけて厚生労働科学研究費補助金「緩和ケアのガイドライン作成に関するシステム構築に関する研究」において，がん緩和ケアの普及のための教育手段として，また，がん疼痛治療領域における臨床研究，基礎研究の推進に役立てることを目標として，新たな観点からガイドラインの作成が試みられた。当学会としては 2008 年 6 月の理事会において，これらの厚生労働科学研究費補助金による研究班の研究成果をふまえて，従来のがん疼痛治療ガイドラインに代わる新たなガイドライン「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」（以下，がん疼痛ガイドラインとする）の作成が必要であると判断し，緩和医療ガイドライン作成委員会に「がん疼痛ガイドライン作業部会」を新たに組織して，学会の総力を結集してガイドラインの作成にあたることとした。「がん疼痛ガイドライン作業部会」には，ガイドライン作成作業を統括する「ステアリング委員会」を設け，その下に医師，看護師，薬剤師から成る 100 名に及ぶ執筆者グループを組織した。そのほか，外部委員も含めた評価委員も加えて，総勢 112 名の学会会員と協力者を得て，2008 年 10 月から本格的な作成作業に取りかかった。

がん疼痛ガイドラインの構成は「背景知識」と「推奨」の大きく 2 つに分けて執筆作業を進め，2009 年 8 月に第 1 稿（原案）ができあがり，同年 9 月に第 1 回デルファイ法を実施した。デルファイ法は，専門家などがもつ直観的意見や経験的判断

をまとめるためにアンケートを繰り返して，組織的に集約・洗練する意見収束技法の一つである。デルファイ法の詳細は，「Ⅳ章 資料」の「作成過程」に譲るが，28名の評価者により実施した。第1回デルファイ法では，意見の収束をみた項目は「背景知識」と「推奨」の185項目中66項目，ほぼ収束をみた項目96項目，収束をしなかった項目23項目となった。第2回デルファイ法では，意見の収束をみた項目は184項目中134項目，ほぼ収束をみた項目43項目，収束をしなかった項目7項目となった。この時点で第3回デルファイ法を実施するかどうか検討し，ステアリング委員会の判断として第2稿（暫定稿）をもって第3回デルファイ法と評価委員（外部委員を含む）による評価を同時に実施することとした。その結果，180項目のうち意見の収束をしなかった項目2項目のみとなり，これらの項目を除外してステアリング委員会としては，評価委員の意見も含めてデルファイ法による意見の収束を終了とした。

2. 2014年版ガイドライン改訂の経緯

2010年版の出版以降，がん疼痛治療に関連する新たな薬剤が多く市販され使用されるようになった。このことをふまえ，2010年版の改訂版として2014年版（以下，本ガイドライン）が作成されることが決められた。2010年8月に「がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂準備作業部会」が，2012年8月にガイドライン作成を統括するステアリング委員13名による「がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂WPG」が設けられ，その下に医師，看護師，薬剤師から成る61名の執筆グループを組織した。本ガイドラインは，2010年版の改訂版であることをふまえ，ステアリング委員がデルファイ委員を兼ねることとし，「推奨」の変更が生じた場合にのみデルファイ法を行うこととした。

2014年版では，「背景知識」および「推奨」において，新規薬剤および新たな研究知見を追加した。鎮痛補助薬を除く領域では，新たな報告のために推奨の強さおよびエビデンスレベルの検討を要する項目はなかった。鎮痛補助薬については，推奨の強さおよびエビデンスレベルについて再検討を行った。ケタミン，デュロキセチンについての推奨の強さを検討すべき新たな臨床研究が報告されたため，各鎮痛補助薬の推奨の優劣についてステアリング委員会において検討した。その結果，新たな臨床研究から推奨を変更するまでには至らないと判断した。

また，2010年版での検討課題のうち，「オピオイド未投与の患者に，フェンタニル貼付剤を投与する対象や適応」についてステアリング委員会と執筆者で再検討を行い，本ガイドラインに反映させた。また海外のガイドラインが更新されている項目については，「既存のガイドラインとの整合性」の記載を改訂した。「薬物療法以外の痛み治療法」については，関連学会に依頼して内容を改訂した。

2013年4月に第1稿が提出され，ステアリング委員会で評価し，その結果を反映させた第2稿が2013年8月に，さらにステアリング委員会での評価を経た第3稿が2013年10月にできあがった。その後，当学会理事会の承認を経て完成した。

なお，今回はデルファイ法を行わなかったため，外部委員とAGREEガイドラインによる評価を受けなかった。

3. ガイドラインの目的

ガイドラインの目的について述べる。本ガイドラインの目的は，がん疼痛のあるすべてのがん患者を対象に医師，看護師，薬剤師などを含む医療チームを使用者として，がん疼痛に対する薬物療法の標準的治療を示すことである。本ガイドラインはEBM（Evidence-Based Medicine）の手法に基づいて，当学会に所属する多職種の学会会員によって国内外の文献を十分に検討し，体系化されたガイドラインを作成するように努めると同時に，フローチャートを用いて医療チームにとって臨床の場における意思決定の手助けとなるように工夫した。

今後は，2010年版同様に，本ガイドラインを普及しその利用促進に努めるとともに，ガイドラインを利用することによってどのくらい診療に有益であったか，という評価を行うことも重要な課題である。また，医療の進歩に遅れることなく，一定期間で改訂されなければならない。本ガイドラインは3年後を目途に改訂を検討し，「緩和医療ガイドライン委員会」にて改訂が必要とされれば，速やかに改訂を行うこととする。

2014年版における主な修正点

Ⅱ章 背景知識	●新規追加したもの ［薬　剤］ ●トラマドール（経口剤），オキシコドン（注射剤），フェンタニル（口腔粘膜吸収剤），メサドン，タペンタドール，アセトアミノフェン（注射剤），プレガバリン，デュロキセチン，デノスマブ，ルビプロストン ［項　目］ ●オピオイドの服薬指導の項（P93，Ⅱ-6-3） ●国内での取り組みの項（P100，Ⅱ-7-2） ●日本ペインクリニック学会による神経ブロックの項（P109，Ⅱ-8-2） ●主な修正点 ●神経障害性疼痛の定義と痛みの機序の記載（P20，Ⅱ-1-1-3） ●突出痛の解説の記載（P23，Ⅱ-1-2-2） ●痛みの臨床的症候群の記載（P25，Ⅱ-1-3） ●高用量アセトアミノフェンについて記載の追加（P77，Ⅱ-4-2-2） ●ブトルファノールの削除（発売中止のため）
Ⅲ章 推　奨	●新規追加したもの ［薬　剤］ ●トラマドール，フェンタニル（口腔粘膜吸収剤），プレガバリン，デュロキセチン，デノスマブ ●主な修正点 ●各臨床疑問の解説において，2010年以降の文献の追加および記載の改訂 ●フェンタニル貼付剤の記述（P143，臨床疑問8） ●既存のガイドラインとの整合性において，記載の改訂

（余宮きのみ，森田達也）

2 ガイドラインの使用上の注意

1. ガイドラインの使用上の注意

(1) ガイドラインの対象とした診療行為

本ガイドラインでは，がん疼痛の治療法のうち，最も使用頻度が高いと考えられる薬物療法を中心に扱っている。がん患者の痛みは身体的苦痛としてのみではなく，精神的，社会的，スピリチュアルな苦痛，いわゆるトータルペインとしての理解が必要である。外科治療，放射線治療，化学療法，神経ブロック，マッサージなどの非薬物療法は本ガイドラインでは中心としては扱っていないが，これらの方法が重要でないという理由ではなく，今後，日本緩和医療学会以外の関連学会とも合同で検討する必要があるため，本ガイドラインでは詳細な検討を見合わせたためである。また，疼痛治療が十分に効果のない痛みに対して苦痛緩和のための鎮静を検討する場合には，「苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010 年版」（日本緩和医療学会）を参照されたい。

(2) 対象患者

がん疼痛のあるすべてのがん患者を対象とする。

(3) 効果の指標

本ガイドラインにおいては，痛みと生命の質（quality of life）を効果の指標とする。何が生命の質を決定するかは，患者・家族の価値観によって異なるため，画一的には決定できない。痛みの治療を行う場合でも，痛み以外の患者によって重要なこと（例えば，眠気が少ないこと，食欲があること，生活に不便でない疼痛治療であることなど）が満たされるような方法を考えることが重要である。

(4) 使用者

対象患者を診療する医師，看護師，薬剤師などを含む医療チームを使用者とする。

(5) 個別性の尊重

本ガイドラインは，ガイドラインに従った画一的なケアを勧めるものではない。ガイドラインは臨床的，科学的に満たすべき一般的な水準を示しているが，個々の患者への適用は，対象となる患者の個別性に十分配慮し，医療チームが責任をもって決定するべきものである。

(6) 定期的な再検討の必要性

2017 年末までに内容の再検討をする（改訂責任者：日本緩和医療学会理事長）。

(7) 責　任

本ガイドラインの内容については日本緩和医療学会が責任をもつが，個々の患者への適用に関しては患者を直接担当する医師が責任をもつ。

(8) 利害関係

本ガイドラインの作成にかかる費用は日本緩和医療学会より拠出された。本ガイドライン作成のどの段階においても，ガイドラインで扱われている内容から利害関係を生じうる団体からの資金提供は受けていない。また，ガイドラインに参加した

委員の状況を確認したところ，一部の委員について企業間との研究・講演活動などに通じた利益相反は存在していたが（P274，Ⅳ-1-2-7参照），本ガイドラインの推奨内容は，エビデンスに基づくものであり，特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。また，特定の委員の意向が反映しないよう，複数のステアリング委員による合意形成を経て完成された。

2. ガイドラインの構成とインストラクション

本ガイドラインの構成は以下のとおりである。

「Ⅰ章 はじめに」では，「ガイドライン作成の経緯と目的」でガイドラインを作成した目的を記載し，「ガイドラインの使用上の注意」でガイドラインの対象としている状況や使用上の注意を説明した。「推奨の強さとエビデンスレベル」では，本ガイドラインで使用されている推奨の強さとエビデンスレベルを決定する過程が記載されている。「用語の定義と概念」ではガイドラインで使用する用語の定義を明確にしている。

「Ⅱ章 背景知識」では，「がん疼痛の分類・機序・症候群」，「痛みの包括的評価」，「WHO方式がん疼痛治療法」，「薬理学的知識」，「麻薬に関する法的・制度的知識」，「患者のオピオイドについての認識」，「がん疼痛マネジメントを改善するための組織的な取り組み」について，がん疼痛治療を行ううえでの基礎知識をまとめている。また，「薬物療法以外の痛み治療法」では，日本放射線腫瘍学会，日本ペインクリニック学会，日本インターベンショナルラジオロジー学会に依頼して，放射線治療，神経ブロック，経皮的椎体形成術（骨セメント）に関して知っておくべき基礎知識を紹介していただいた。

ガイドラインの主要部分は「Ⅲ章 推奨」であり，この部分で65の臨床疑問について，臨床疑問，関連する定式化した臨床疑問，推奨，解説，既存のガイドラインとの整合性，文献を述べた。推奨では薬剤の投与量，投与方法については詳細を示さず，背景知識に記載することとした。また，構造化抄録はガイドラインに示さなかったが，推奨の「解説」において個々の論文の概要がわかるように記載した。

「Ⅲ章 推奨」は，「共通する疼痛治療」，「オピオイドによる副作用」，「がん疼痛マネジメントにおける患者教育」，および，「特定の病態による痛みに対する治療」に分かれている。「共通する疼痛治療」では，非オピオイド鎮痛薬（NSAIDsとアセトアミノフェン）・オピオイドによる疼痛治療に関する推奨をまとめており，これはどのような痛みの病態であっても共通して行うものであるため，「共通する疼痛治療」とした。「オピオイドによる副作用」では，悪心・嘔吐，便秘，眠気，せん妄といったオピオイドによって発現する副作用への対策に関する推奨をまとめた。「がん疼痛マネジメントにおける患者教育」では，オピオイドの説明や服薬指導などの患者教育に関する推奨をまとめた。「特定の病態による痛みに対する治療」では，非オピオイド鎮痛薬・オピオイド以外の鎮痛手段が必要となることが多い病態として，神経障害性疼痛，骨転移による痛みなど，性質や部位による痛みごとに特徴となる推奨をまとめた。

最後に，「Ⅳ章 資料」として，「作成過程」ではガイドラインを作成した経緯，各臨床疑問で使用した「文献の検索式」を掲載した。今回のガイドラインでは十分に

検討できなかった課題を「今後の検討課題」としてまとめ，欧米で出版されているがん疼痛のガイドラインの主要部分を要約して「海外他機関による疼痛ガイドラインの抜粋」として示した。

3. 日本緩和医療学会の他の教育プログラムとの関連

本ガイドラインでは，現在得られる知見をもとに専門家の合意を得るためのコンセンサス法を用いた。そのため，いくつかの点において，「医師に対する緩和ケアの基本教育プログラム」（PEACE；Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education）において，本ガイドライン作成前に作成された教育資料と相違が認められる。それらの教育資料との整合性については，随時日本緩和医療学会ホームページで情報を提供する。

（余宮きのみ，森田達也）

3 推奨の強さとエビデンスレベル

1. エビデンスレベル

本ガイドラインでは，「エビデンスレベル」を，「治療による影響がどれくらいかを推定した時の確実さの程度」と定義した。エビデンスレベルは，委員会の合意に基づき，研究デザイン，研究の質，結果が一致しているか（consistency），研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いか（directness）から総合的に臨床疑問ごとに判断した。エビデンスレベルは，A から C に分けられており，それぞれ，「結果はほぼ確実であり，今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない」，「結果を支持する研究があるが十分ではないため，今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」，「結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す（**表 1**）。

研究デザインは，エビデンスレベルを決定するための出発点として使用し，**表 2** の区別をした。

研究の質は，割り付けの隠匿，盲検化，追跡期間など研究そのものの質を指す。

結果が一致しているか（consistency）は，複数の研究がある場合に，研究結果が一致しているかを指す。

研究の対象・介入・アウトカムが想定している状況に近いか（directness）は，本ガイドラインの根拠となる研究を評価する際には特に問題となった。すなわち，対象（がん患者を対象としていない，痛みの種類が異なるなど），介入（同じ種類の薬物での試験はあるが同じ薬物での試験はない，投与量が国内で使用される投与量と異なるなど），アウトカム（消化管閉塞や骨合併症がアウトカムの研究結果を痛みの根拠としてよいか）の点について，結果を推奨の直接の根拠とすることができな

表 1　エビデンスレベル

A（高い）	結果はほぼ確実であり，今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない
B（低い）	結果を支持する研究があるが十分ではないため，今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C（とても低い）	結果を支持する質の高い研究がない

表 2　エビデンスレベルを決定する際に参考とした研究デザイン

A	質の高い，かつ，多数の一致した結果の無作為化比較試験；無作為化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果の無作為化比較試験；質に疑問のある，または，少数の無作為化比較試験；非無作為化比較試験※1；多数の一致した結果の前後比較研究や観察的研究※2
C	少数の前後比較研究や観察的研究；症例報告；専門家の意見

※1：クロスオーバー比較試験を含む。
※2：無作為化比較試験の治療群または対照群を前後比較研究や観察的研究として評価したものを含む。

い場合が多かった。特に，対象については，緩和ケアの領域では，痛みなど症状の原因や病態による分類が確立していないため，均一の病態を対象とした研究は非常に限られていた。これらの研究をすべて除外して検討する選択もあるが，本ガイドラインでは，より適切な推奨を行うためには，類似のまたは均一ではない対象から得られた結果を問題に適用できるかを個々に検討することが望ましいと考えた。

例えば，対象に関しては，がん疼痛を対象として非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用することにより痛みが緩和する複数の無作為化比較試験がある（エビデンスレベル A）が，この知見は突出痛に限定して実施された試験ではないため，突出痛ではエビデンスレベルはCとした。非がん患者の神経障害性疼痛に対して多くの鎮痛補助薬が鎮痛に有効であるとのメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が，がん患者には必ずしも当てはまるわけではないと考え，エビデンスレベルはBとした。

介入に関しては，モルヒネの徐放性製剤と速放性製剤とで鎮痛効果に差がないとするメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が，使用量は国内で一般的に使用される量よりも高用量が使用されているため，国内での一般的な使用量での結果には当てはまらない可能性があるためエビデンスレベルはBとした。がん疼痛に対してNSAIDsが鎮痛効果を示すというメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が，国内で主に使用されているNSAIDsが試験されているわけではないためエビデンスレベルはBとした。

アウトカムについては，骨合併症の減少をアウトカムとしたビスホスホネートのメタアナリシス（エビデンスレベル A）で痛みの改善も示されているが，痛みが主要評価項目ではないためエビデンスレベルはBとした。消化管閉塞の再開通や悪心・嘔吐をアウトカムとしたソマトスタチンやコルチコステロイドの複数の無作為化比較試験やメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が，痛みが主要評価項目ではないためエビデンスレベルはBとした。

以上のように，本ガイドラインでは，エビデンスレベルを研究デザインだけでなく，研究の質，結果が一致しているか，研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いかを含めて総合的に判断した。

2. 推奨の強さ

本ガイドラインでは，「推奨の強さ」を，「推奨に従って治療を行った場合に患者の受ける利益が害や負担を上回ると考えられる確実さの程度」と定義した。推奨は，エビデンスレベルや臨床経験をもとに，推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと，利益と治療によって生じうる害や負担とのバランスから総合的に判断した。治療によって生じる「負担」には，全国のすべての施設で容易に利用可能かどうか（利用可能性，availability）も含めて検討した。

デルファイ法の過程において，委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか，「2：弱い推奨」と考えるかについての集計を行った。推奨の強さに対する意見が分かれた場合には，「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え，「弱い推奨」とすることを原則とした。

「強い推奨」とは，得られているエビデンスと臨床経験から判断して，推奨した治

表３　推奨の強さ

1：強い推奨	推奨した治療によって得られる利益が大きく，かつ，治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられる
2：弱い推奨	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である，または，治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

療によって得られる利益が大きく，かつ，治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられることを指す（**表 3**）。この場合，医師は，患者の多くが推奨された治療を希望することを想定し，患者の意向もふまえたうえで，推奨された治療を行うことが望ましい。

「弱い推奨」とは，得られているエビデンスと臨床経験から判断して，推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である，または，治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられることを指す（**表 3**）。この場合，医師は，推奨された治療を行うかどうか，患者とよく相談する必要がある。

例えば，「非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドを使用する」ことは，エビデンスレベルとしては，プラセボを用いた無作為化比較試験はほとんどないが，無作為化比較試験の1群を前後比較研究とみなす場合も含むと多数の観察的研究がある。「治療によって得られる利益」として，オピオイドの投与を受けることで鎮痛効果が見込まれる。一方，「治療によって生じうる害や負担」としては，悪心，眠気，便秘が発現することがあるが，一過性であるか，あるいは，制吐薬や下剤の使用により対処することができる，また，せん妄など重篤な副作用が生じうるが頻度は少なく可逆性である，多くの場合は経口投与など負担の少ない方法で投与できると考えられる。以上から，「治療によって得られる利益は大きく，生じうる害や負担を上回る」と考えられるため，推奨の強さを「1：強い推奨」とした。

「オピオイドを開始する時は，患者の排便状態について十分な観察を行い，水分摂取・食事指導や下剤の投与など便秘を生じないような対応を行う」ことは，これまでに該当する質の高い臨床研究はない。しかし，「治療によって得られる利益」として，オピオイドによる便秘を予防することが期待でき，「治療によって生じうる害や負担」としては，重篤なものは考えられない。すなわち，「治療によって得られる利益は大きく，生じうる害や負担を上回る」と考えられるため，推奨度を「1：強い推奨」とした。

3. エビデンスレベルと推奨の強さの臨床的意味

以上より，本ガイドラインでは，エビデンスレベルと推奨の強さから，以下の組み合わせの推奨文がある。それぞれの推奨文の意味を示す（**表 4**）。

（森田達也，小山　弘，四方　哲）

表 4　エビデンスレベルと推奨の強さの組み合わせの臨床的意味

	臨床的意味
1A	根拠のレベルが高く，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，推奨した治療を行うことが勧められる
1B 1C	根拠のレベルは低い（B），または，とても低い（C）が，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，根拠が十分ではないことを理解したうえで，推奨した治療を行うことが勧められる
2A 2B 2C	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である，または，治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる。根拠のレベルは，高い（A），低い（B），とても低い（C），以上のいずれかである したがって，医師は，治療を選択肢として呈示し，患者と治療を行うか相談することが勧められる

【参考文献】

1）Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents：American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines（8th ed.）. Chest 2008；133（6 Suppl）：S123-31（Erratum in：Chest 2008；134：473）
2）Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al；GRADE Working Group. GRADE：an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008；336（7650）：924-6

4 用語の定義と概念

■はじめに

この項では，がん疼痛の薬物療法を考えるうえで，整理しておくべき用語の定義について本文から抜粋してまとめた。特に，国際的に定義が定まっていないものや，学会により異なる定義を採用しているものについて取り上げた。定義や日本語訳が概ね定まっているものは取り上げていないため，本文中のすべての用語の定義を抜粋したわけではない。

ここに挙げた用語（日本語訳）や定義は，今後，日本緩和医療学会のみならず関連団体を含めて，用語の統一を行っていく過程で変更される可能性がある。

エビデンスレベル

治療による影響がどれくらいかを推定した時の確実さの程度。

推奨の強さ

推奨に従って治療を行った場合に患者の受ける利益が害や負担を上回ると考えられる確実さの程度。

痛　み

実際に何らかの組織損傷が起こった時，あるいは組織損傷が起こりそうな時，あるいはそのような損傷の際に表現されるような，不快な感覚体験および情動体験（P18 参照）。

〔注〕pain の日本語訳として，「疼痛」または「痛み」が用いられている。日本ペインクリニック学会では，「疼痛」は医学的によく用いられているがもともとは「うずくような痛み」を表す言葉で「痛み」の性状の一つとして理解されているため，pain の日本語訳としては「痛み」がより適切であるとしている。本ガイドラインでは，日本ペインクリニック学会の提言に従い，pain に対する日本語訳として「痛み」を用いた。ただし，「神経障害性疼痛」や「がん疼痛」のように単語の一部として一般的に使用されていると考えられる場合には，「疼痛」とした。

体性痛

皮膚や骨，関節，筋肉，結合組織といった体性組織への，切る，刺すなどの機械的刺激が原因で発生する痛み（P19 参照）。

内臓痛

食道，胃，小腸，大腸などの管腔臓器の炎症や閉塞，肝臓や腎臓，膵臓などの炎症や腫瘍による圧迫，臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み（P19 参照）。

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（P20 参照）。

関連痛

病巣の周囲や病巣から離れた場所に発生する痛み。

痛覚過敏

痛覚に対する感受性が亢進した状態。通常では痛みを感じない程度の痛みの刺激に対して痛みを感じること。hyperalgesia

痛覚鈍麻

痛覚に対する感受性が低下した状態。通常では痛みを生じる刺激に対して痛みを感じない・感じにくいこと。hypoalgesia

感覚過敏
刺激に対する感受性が亢進した状態。
hyperesthesia

感覚鈍麻
刺激に対する感受性が低下した状態。
hypoesthesia

異常感覚
自発的，または，誘発性に生じる痛みではない異常な感覚。不快を伴わない場合を『異常感覚【不快を伴わない】，paresthesia』，不快を伴う場合を『異常感覚【不快を伴う】，dysesthesia』と区別する。

アロディニア
通常では痛みを起こさない刺激（「触る」など）によって引き起こされる痛み。allodynia

持続痛
「24 時間のうち 12 時間以上経験される平均的な痛み」として患者によって表現される痛み（P23 参照）。

突出痛
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）。
breakthrough pain

予測できる突出痛
予測可能な刺激に伴って生じる突出痛。
predictable breakthrough pain

予測できない突出痛
痛みの出現を予測できない突出痛。
unpredictable breakthrough pain

誘因のない突出痛
痛みの誘因がない突出痛。spontaneous pain
〔注〕spontaneous pain とは，特定できる誘因がなく生じる突出痛を指す言葉であり，idiopathic pain と呼ばれることもある。本ガイドラインでは，「誘因のない突出痛」と訳した。

随伴痛
特定の動作や兆候に伴って生じる痛み。
incident pain

体動時痛
意図的な体動に伴って生じる痛み。
pain with movement, movement-related pain

疝　痛
消化管の攣縮に伴う痛み。ぜん動痛と呼ばれることがある。colicky pain

定時鎮痛薬の切れ目の痛み
定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって，定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み。end-of-dose failure

灼熱痛
「灼けるような」痛み。burning pain

電撃痛
発作的に生じる，「槍で突きぬかれるような」(lancinating pain)，「ビーンと走るような」(shooting pain）痛み。

がん疼痛
がん自体が原因となって生じる痛み（P25 参照）。
〔注〕「がん患者にみられる痛み」は，がんによる痛み，がん治療による痛み，がん・がん治療と直接関連のない痛みに分類される。本ガイドラインでは，そのうち，「がんによる痛み」を「がん疼痛」とした。

痛みの包括的評価
①痛みの原因の評価と②痛みの評価からなる一連の痛みの評価（P29 参照）。
〔注〕「包括的評価」には患者の精神・心理・スピリチュアルな評価を含めるのが一般的であるが，本ガイドラインでは，最小限必要な評価として，痛みの原因の評価，痛みの評価について主に検討した。

がん疼痛マネジメント
適切で効果的な疼痛緩和を行うために，患者の体験に焦点をあてた包括的評価，痛みの治療やケア

（薬物療法，その他の治療，非薬物療法，ケア）および，継続的な評価を含めた多職種で行う過程。

精神依存

次のうちいずれか１つを含む行動によって特徴づけられる一次性の慢性神経生物学的疾患。①自己制御できずに薬物を使用する，②症状（痛み）がないにもかかわらず強迫的に薬物を使用する，③有害な影響があるにもかかわらず持続して使用する，④薬物に対する強度の欲求がある（P67 参照）。

〔注〕「自己制御できずに薬物を使用する」，「有害な影響があるにもかかわらず持続して使用する」などの行動によって特徴づけられる症候群は，英語圏では，psychological dependence（精神依存），addiction（嗜癖）などと表現され，それぞれ詳細は異なるが類似した定義で用いられている。本邦では，「麻薬中毒」という言葉が法律用語として使用されているが，本来，「中毒」とは医学的には薬物の大量投与といった急性・慢性中毒を示す用語（intoxication）であるためこの症候群の呼称としては正確ではない。

以上から本ガイドラインでは，医学的な記述の部分では，最も適切だと考えた Portenoy らの addiction（嗜癖）の定義を，よりわかりやすくかつ医学的な中毒とも区別できる「精神依存」という日本語訳を用いて使用することとした。一方，患者の言葉として表現される場合や研究論文として使用されている表現を引用している部分では，「麻薬中毒」や「依存症」と表現した。

身体依存

突然の薬物中止，急速な投与量減少，血中濃度低下，および拮抗薬投与によりその薬物に特有な離脱症候群が生じることにより明らかにされる，身体の薬物に対する生理的順応状態（P69 参照）。

耐　性

初期に投与されていた薬物の用量で得られていた薬理学的効果が時間経過とともに減退し，同じ効果を得るためにより多くの用量が必要になる，身体の薬物に対する生理的順応状態（P69 参照）。

オピオイド

麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称（P42 参照）。

〔注〕本ガイドラインでは，簡便のため「オピオイド鎮痛薬」を「オピオイド」と記載した。

オピオイドスイッチング

オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できない時や，鎮痛効果が不十分な時に，投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更すること。オピオイドローテーションともいうが，この場合は，数種類のオピオイドを順に変更していくことを指すため，意味が異なる。本ガイドラインでは，日本の状況を鑑みオピオイドスイッチングを用いることとした（P49 参照）。

〔注〕オピオイドの投与経路の変更をオピオイドスイッチングに含む場合があるが，本ガイドラインでは薬物の変更のみをオピオイドスイッチングと定義する。日本語訳は「オピオイドの変更」とした。

レスキュー薬

疼痛時に臨時に追加する臨時追加投与薬。

〔注〕英語では rescue dose と表記される。rescue dose には，レスキュー薬，レスキュー投与，レスキュー投与量の意味がある。これまで，レスキュー薬は「レスキュー・ドーズ」と表記されていたが，本ガイドラインでは，日本緩和医療学会用語委員会における検討をふまえ，「レスキュー薬」を用いることとした。

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（P78 参照）。

〔注〕制吐薬など鎮痛薬の副作用対策を行う薬剤を含めて鎮痛補助薬と呼ぶ場合もあるが，本ガイドラインでは副作用対策の薬剤は除き，鎮痛効果をもつ薬剤を鎮痛補助薬とした。

定型抗精神病薬

ドパミン D_2受容体に対して高い親和性をもつ拮抗薬であり，ハロペリドールやクロルプロマジンなどに代表される抗精神病薬。

非定型抗精神病薬

1980 年代後半より導入された新規抗精神病薬。従来の抗精神病薬と比較して，ドパミン D_2受容体以外の神経伝達物質受容体に対しても選択的に作用し，錐体外路症状を中心とした中枢神経に対する副作用が少ない。

麻薬拮抗性鎮痛薬

オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが，オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬（P55 参照）。

共通する疼痛治療

非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療のこと。

〔注〕本ガイドラインで使用するフローチャートなどの簡便化のため，「特定の病態による痛みに対する治療」と異なり，どのような痛みであっても利用する疼痛治療である非オピオイド鎮痛薬とオピオイドによる疼痛治療を「共通する疼痛治療」と便宜的に表現した。

「適切な鎮痛効果が得られない」状態

オピオイドを十分に増量しても鎮痛効果が得られない，または痛みがあるにもかかわらず副作用のためにオピオイドを増量できないこと。

inadequate analgesia

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（P109 参照）。

〔注〕狭義の神経ブロックは一般的に前者を指し，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，両方あわせて「神経ブロック」と呼ぶ。

便　秘

腸管内容物の通過が遅延・停滞し，排便に困難を伴う状態。

（余宮きのみ，森田達也）

Ⅱ章　背景知識

1 がん疼痛の分類・機序・症候群

2 痛みの包括的評価

3 WHO 方式がん疼痛治療法

4 薬理学的知識

1 オピオイド

2 非オピオイド鎮痛薬

3 鎮痛補助薬

5 麻薬に関する法的・制度的知識

6 患者のオピオイドについての認識

7 がん疼痛マネジメントを改善するための組織的な取り組み

8 薬物療法以外の痛み治療法

1 放射線治療

2 神経ブロック

3 経皮的椎体形成術（骨セメント）

1　がん疼痛の分類・機序・症候群

国際疼痛学会は「痛み」を「実際に何らかの組織損傷が起こった時，あるいは組織損傷が起こりそうな時，あるいはそのような損傷の際に表現されるような，不快な感覚体験および情動体験」と定義している。痛みは主観的な症状であり，心理社会的，スピリチュアルな要素の修飾を受ける。痛みの神経学的機序（性質の分類），パターン，原因（疼痛症候群）の診断を的確に行い，診断結果に従って速やかに適切な薬物療法および原因治療を行うことが重要である。

1．痛みの性質による分類

痛みの神経学的分類を**表 1** に示す。

表 1　痛みの神経学的分類

分　類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	皮膚，骨，関節，筋肉，結合組織などの体性組織	食道，胃，小腸，大腸などの管腔臓器 肝臓，腎臓などの被膜をもつ固形臓器	末梢神経，脊髄神経，視床，大脳などの痛みの伝達路
痛みを起こす刺激	切る，刺す，叩くなどの機械的刺激	管腔臓器の内圧上昇 臓器被膜の急激な伸展 臓器局所および周囲組織の炎症	神経の圧迫，断裂
例	骨転移局所の痛み 術後早期の創部痛 筋膜や骨格筋の炎症に伴う痛み	消化管閉塞に伴う腹痛 肝臓腫瘍内出血に伴う上腹部，側腹部痛 膵臓がんに伴う上腹部，背部痛	がんの腕神経叢浸潤に伴う上肢のしびれ感を伴う痛み 脊椎転移の硬膜外浸潤，脊髄圧迫症候群に伴う背部痛 化学療法後の手・足の痛み
痛みの特徴	局在が明瞭な持続痛が体動に伴って増悪する	深く絞られるような，押されるような痛み 局在が不明瞭	障害神経支配領域のしびれ感を伴う痛み 電気が走るような痛み
随伴症状	頭蓋骨，脊椎転移では病巣から離れた場所に特徴的な関連痛*を認める	悪心・嘔吐，発汗などを伴うことがある 病巣から離れた場所に関連痛を認める	知覚低下，知覚異常，運動障害を伴う
治療における特徴	突出痛に対するレスキュー薬の使用が重要	オピオイドが有効なことが多い	難治性で鎮痛補助薬が必要になることが多い

＊：関連痛
病巣の周囲や病巣から離れた場所に発生する痛みを関連痛と呼ぶ。内臓のがんにおいても病巣から離れた部位に関連痛が発生する。内臓が痛み刺激を入力する脊髄レベルに同様に痛み刺激を入力する皮膚の痛覚過敏，同じ脊髄レベルに遠心路核をもつ筋肉の収縮に伴う圧痛，交感神経の興奮に伴う皮膚血流の低下や立毛筋の収縮を認める。上腹部内臓のがんで肩や背中が痛くなること，腎・尿路の異常で鼠径部が痛くなること，骨盤内の腫瘍に伴って腰痛や会陰部の痛みが出現することなどが挙げられる。
（参考）**椎体症候群**
骨転移，とくに脊椎の転移において，椎体症候群と呼ばれる特徴的な関連痛が発生する。頸椎の転移では後頭部や肩甲背部に，腰椎の転移では腸骨や仙腸関節に，仙骨の転移では大腿後面に痛みがみられる。機序は明らかになっていない。

1 体性痛

[定　義]　皮膚や骨，関節，筋肉，結合組織といった体性組織への切る，刺すなどの機械的刺激が原因で発生する痛み。

[痛みの特徴]　骨転移の痛み，術後早期の創部痛，筋膜や筋骨格の炎症や攣縮に伴う痛みなどが挙げられる。組織への損傷あるいは損傷の可能性が原因で発生し，ほとんどの人が急性あるいは慢性に経験する痛みである。損傷部位に痛みが限局しており，圧痛を伴う。一定の強さに加えて，時に拍動性の痛みやうずくような痛みが起こる。さらに体動に随伴して痛みが増強する。骨・関節などの深部体性組織に病巣がある場合は，病巣から離れた部位に痛みを認めることがある(P18注，関連痛参照)。

[痛みの機序]（**図 1**）　体性痛は Aδ 線維，C 線維の 2 種類の末梢感覚神経（一次ニューロン）で脊髄に伝えられる。伝導速度の速い Aδ 線維は鋭い針で刺すような局在の明瞭な痛みを，伝導速度が遅い C 線維は局在の不明瞭な鈍い痛みを伝える。これらの神経の自由終末に侵害受容器が存在するが，がんが増殖すると，がん自体あるいはがんによって局所に誘導された免疫細胞，破壊された組織から侵害受容器を刺激する化学物質が放出される。また，増大したがんが直接に侵害受容器を刺激するようになる。一次ニューロンは脊髄後角から脊髄に入り，主に脊髄視床路ニューロン（二次ニューロン）とシナプスを形成する。興奮した一次ニューロンからグルタミン酸などの興奮性アミノ酸が放出され，二次ニューロン細胞膜上の受容体に結合することで痛みの情報が伝達される。この刺激が視床から大脳知覚領野に伝えられることで痛みと認識される。

[治療薬の選択]　通常，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドが有効であるが，体動時の痛みの増強に対してはレスキュー薬の使用が重要である。また，骨転移痛に対するビスホスホネート，デノスマブなどの bone-modifying agents（BMA）や筋攣縮に対する筋弛緩作用のある薬剤など，病態に基づく鎮痛補助薬の併用が必要な場合がある（P78，Ⅱ-4-3 鎮痛補助薬の項参照）。

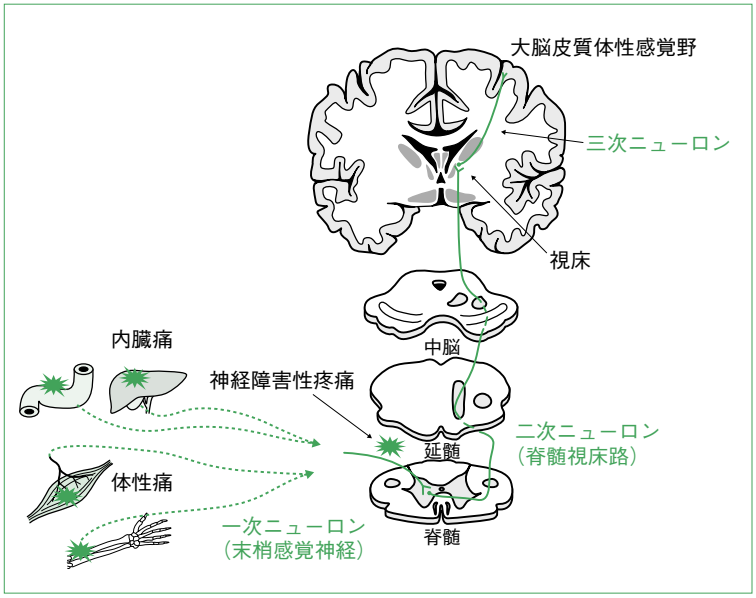
2 内臓痛

[定　義]　食道，胃，小腸，大腸などの管腔臓器の炎症や閉塞，肝臓や腎臓，膵臓などの炎症や腫瘍による圧迫，臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み。

[痛みの特徴]　胸部・腹部内臓へのがんの浸潤，圧迫が原因で発生する。内臓は体性組織と異なり，切る，刺すなどの刺激では痛みを起こさない。固形臓器（肝や腎など）の場合は被膜の急激な伸展，管腔臓器の場合は消化管内圧の上昇を起こすような圧迫や伸展，内腔狭窄が原因で痛みが発生する。「深く絞られるような」あるいは「押されるような」などと表現される痛みで，局在が不明瞭である。悪心・嘔吐，発汗などの随伴症状を認める場合がある。肝臓がんで肩が痛くなるなど，病巣から離れた部位に痛みが発生することがある（P18 注，関連痛参照）。

[痛みの機序]（**図 1**）　内臓の痛みも Aδ 線維，C 線維といった末梢神経で脊髄に伝えられるが，体性組織よりも線維の数が少なく，C 線維の割合が多いという特徴をもつ。また，複数の脊髄レベルに分散して入力されることから，痛みが広い範囲に漠然と感じられるものと考えられる。その一方で内臓周囲に炎症が発生すると，神経の興奮閾値が低下してより興奮しやすくなる，いわゆる感作が発生する。また，生理的状態では機能していない C 線維（silent nociceptor）が活性化され，痛みを

図１　がん疼痛の種類と痛みの伝達



伝えるようになる。こうした状況下では痛みの程度も非常に強くなり，関連痛と呼ばれる病巣から離れた部位に痛みが発生する原因にもなると考えられる。

［治療薬の選択］　非オピオイド鎮痛薬・オピオイドが有効である。

3 神経障害性疼痛

［定　義］　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。

＜解　説＞

国際疼痛学会は 1994 年に「末梢，中枢神経系の直接の損傷や機能障害や一過性の変化によって始まる，または起こる痛み」と定義した。しかし「機能障害」という言葉は，炎症性疼痛の二次性の神経可塑性変化や神経疾患の経過中の間接的原因で発生する筋・骨格由来の痛みも含めてしまう可能性があることから，直接的な神経損傷を伴うことを前提としたいくつかの再定義を経て 2011 年に新しい定義が採用された。本ガイドラインでもこの定義を用いることとする。

［痛みの特徴］　障害された神経の支配領域にさまざまな痛みや感覚異常が発生する。通常，疼痛領域の感覚は低下しており，しばしば運動障害や自律神経系の異常（発汗異常，皮膚色調の変化）を伴う。

（1）刺激に依存しない自発痛

「灼けるような」持続痛（灼熱痛*1）や，「槍で突きぬかれるような」，「ビーンと走るような」電撃痛*2が混じることが多い。

（2）刺激に誘発される痛み

痛み刺激を通常より強く感じる痛覚過敏*3や，通常では痛みを起こさない刺激によって引き起こされる痛みであるアロディニア*4が特徴的である。

（3）異常感覚

自発的，または，誘発的に生じる痛みではない異常な感覚がみられる。不快を伴

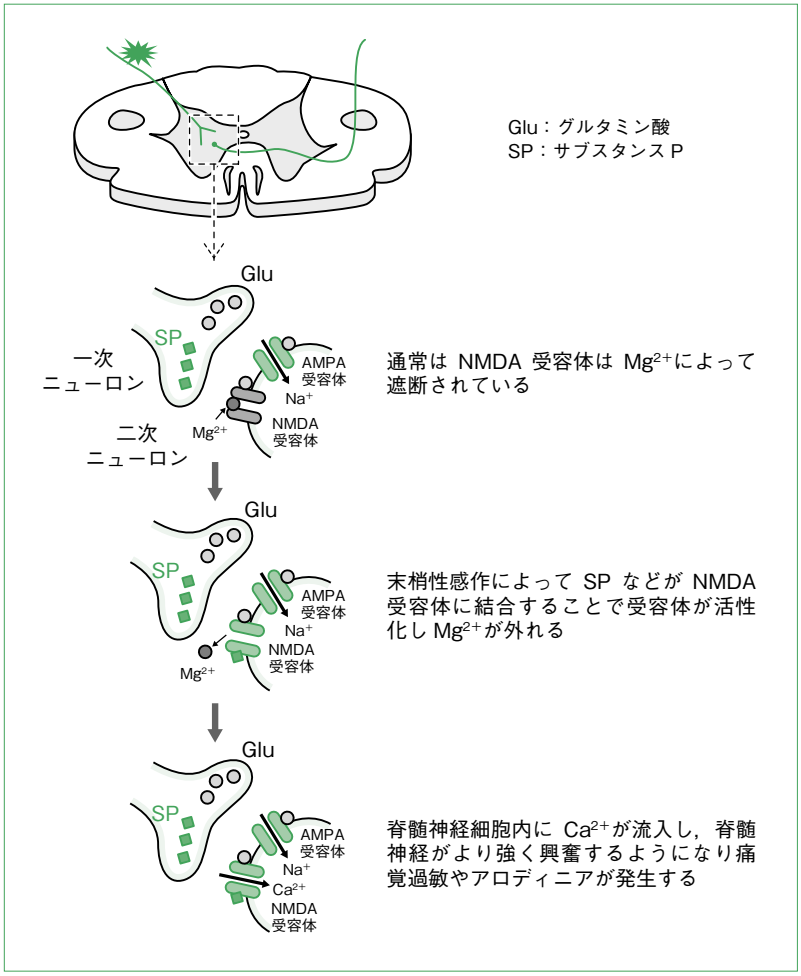
＊1：灼熱痛
「灼けるような」痛みを指し，burning pain と表現されることが多い。この他にも類似の表現が複数あるが，本ガイドラインでは，「灼けるような」（burning）を主に用いた。

＊2：電撃痛
発作的に生じる，「槍で突きぬかれるような」（lancinating pain），「ビーンと走るような」（shooting pain）痛み。この他にも類似の表現が複数あるが，本ガイドラインでは，「槍で突きぬかれるような」（lancinating），「ビーンと走るような」（shooting）を主に用いた。

＊3：痛覚過敏（hyperalgesia）
痛覚に対する感受性が亢進した状態。通常では痛みを感じない程度の痛みの刺激に対して痛みを感じること。
（参考）**痛覚鈍麻（hypoalgesia）**
痛覚に対する感受性が低下した状態。通常では痛みを生じる刺激に対して痛みを感じない・感じにくいこと。

＊4：アロディニア（allodynia）
通常では痛みを起こさない刺激（「触る」など）によって引き起こされる痛み。異痛（症）と訳される場合があるが，本ガイドラインでは，アロディニアと表現した。

図２　神経障害性疼痛と中枢性感作の発生機序

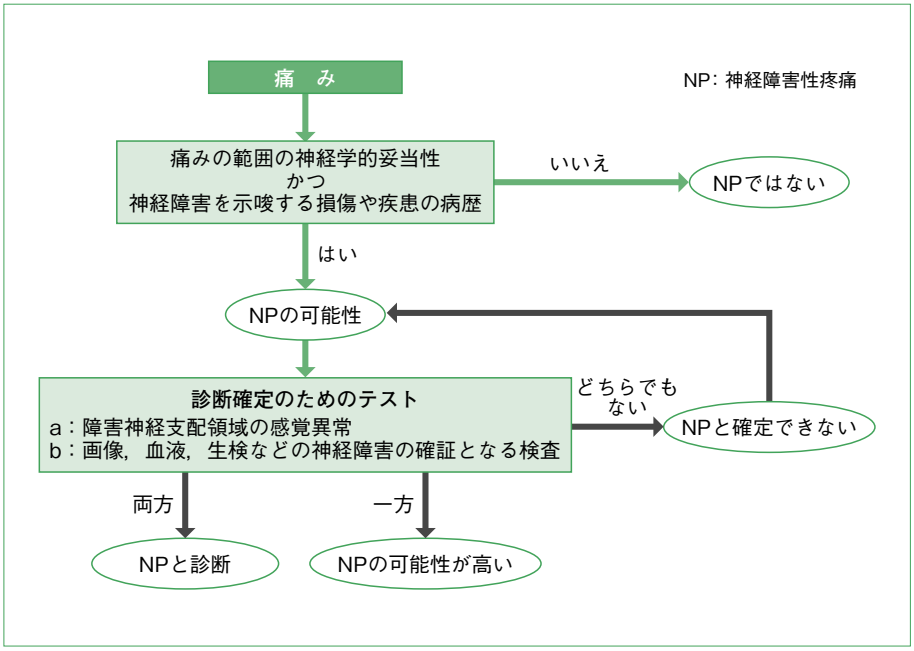


わない場合（異常感覚【不快を伴わない】，paresthesia）と，不快を伴う場合（異常感覚【不快を伴う】，dysesthesia）とがある。なお，用語の定義は日本ペインクリニック学会編集「ペインクリニック用語集」（第３版）に準じた。

[痛みの機序]（**図２**）　神経障害に伴う痛みのメカニズムとして主に異所性神経活動，感作，脱抑制の３つが関与すると考えられている。

- **異所性神経活動**：末梢の感覚神経が損傷を受けると，神経線維や後根神経節上に電位依存性 Na^+チャネルが発現し，自然発火を繰り返すことにより痛み刺激がなくても持続的な痛みや発作性の痛みを発生させると考えられている。
- **感作**：痛み刺激が持続すると神経の刺激閾値が低下し，軽微な刺激でも痛みを伝えるようになる（末梢性感作）。末梢神経の感作に伴って，中枢側末端にある Ca^{2+}チャネルが開口し，Ca^{2+}が神経細胞内に流入すると，グルタミン酸やサブスタンスＰなどが放出され，N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体の活性化が起こると，中枢神経系の感作も発生し，より強い痛みが，広い範囲に発生するようになる（中枢性感作）。
- **脱抑制**：痛みの伝達系のなかには，脳幹から脊髄後角に投射して痛みの伝達を抑

図３　神経障害性疼痛の診断アルゴリズム（国際疼痛学会）



〔Treede RD, et al. Neurology 2008；70：1630-5 より改変〕

制する神経系があり，痛みによって放出されるノルアドレナリンやセロトニンによって活性化されているが，強い痛みが持続すると機能低下を起こす。また，神経障害に伴って脊髄後角の γ-aminobutyric acid（GABA）作動性抑制性介在ニューロンが消失することもわかっており，抑制系が機能低下することも神経障害性疼痛のメカニズムの一つである。

［診　断］　神経障害性疼痛の診断は，国際疼痛学会などの特別委員会で作成されたアルゴリズムを用いて行う（**図３**）。すなわち，①痛みの範囲が神経解剖学的に妥当，かつ②体性感覚系の損傷や神経疾患を疑う症状を伴っており，③感覚異常などの神経学的所見や神経損傷を示唆する画像所見などの客観的なデータがある場合に，神経障害性疼痛と診断する。

［治療薬の選択］　非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの効果が乏しいことがあるため，鎮痛補助薬*の併用を考慮する（P78，Ⅱ-4-3 鎮痛補助薬の項参照）。

＊：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。

【参考文献】

1）Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain：redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008；70：1630-5
2）Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, et al eds. Textbook of Palliative Medicine, Hodder Arnold, 2006
3）Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. Commentary：A new definition of neuropathic pain. Pain 2011；152：2204-5
4）日本ペインクリニック学会用語委員会 編．ペインクリニック用語集，第３版，東京，真興交易医書出版部，2010

2. 痛みのパターンによる分類

痛みは1日の大半を占める持続痛と，突出痛（breakthrough pain）と呼ばれる一過性の痛みの増強の組み合わせで構成される（**図4**）。

1 持続痛

［定　義］「24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛み」として患者によって表現される痛み。

［特　徴］ 鎮痛薬により緩和されている持続痛と，鎮痛薬が不十分あるいは痛みの急速な増強のために緩和されていない持続痛がある。治療やがんの進行に伴い持続痛の程度も変化するため定期的な評価が必要である。

2 突出痛（breakthrough pain）

［定　義］ 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。

＜解　説＞

突出痛には統一した定義がない。本ガイドラインにおいては，持続痛に対する痛みのパターンを表す言葉として定義を行った。一方，Oxford Textbook of Palliative Medicine（第4版）を含む最近の欧米の教科書や研究においては「オピオイド投与により持続痛のコントロールされている患者に発生する一過性の痛みの増強」という定義を用いているものが多い。一過性に発生し，自然に終息する性質の痛みを定義したものであることから，この定義には本邦の定義に含まれる定時鎮痛薬の切れ目の痛みは含まれないことになる。欧米にはすでに，この定義の突出痛治療薬として，効果発現が速く，効果持続時間が短い製剤が存在していることが背景にあると考えられる。治療アプローチとしてはどちらの定義であっても，持続痛を緩和した

図4　痛みのパターン・患者からみた痛み

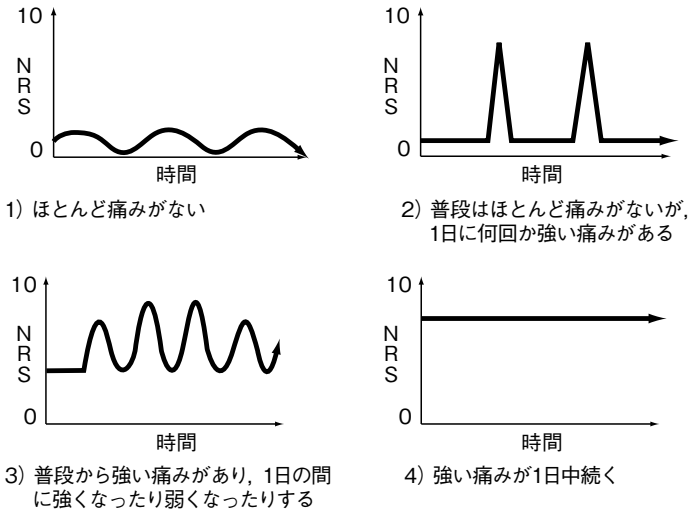


表２　突出痛のサブタイプ

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

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

あとに残存する突出痛を治療介入の必要な突出痛として対処することに変わりはないので，本ガイドラインにおいては痛みのパターンを表す言葉として定義することとした。

[特　徴]　痛みの発生からピークに達するまでの時間は３分程度と短く，平均持続時間は15～30分で，90％は１時間以内に終息する。痛みの発生部位は約８割が持続痛と同じ場所であり，持続痛の一過性増強と考えられている。

[サブタイプと治療アプローチ]　突出痛は，発症が急速で持続が短いという一般的な特徴がある。いくつかのサブタイプに分類することが提案されているが国際的に定まった分類はない。本ガイドラインでは，治療に反映することができるという点から，「予測できる突出痛」，「予測できない突出痛」，「定時鎮痛薬の切れ目の痛み」の３つに分類する。特徴にあわせた治療を行うことが重要である（**表２**）。

（1）予測できる突出痛（predictable breakthrough pain）

予測可能な刺激に伴って生じる突出痛。意図的な体動に伴って生じる痛み（体動時痛）が代表的である。突出痛の誘因となる行為を予防して避けることが重要である。誘因が避けられない場合には，経口投与では30～60分前に，皮下投与では15～30分前に，静脈内投与では直前にレスキュー薬を予防投与するなどの対処を行う。フェンタニル口腔粘膜吸収剤の予防投与について一定の見解はないが，血行動態から10～30分前を目安にした予防投与を検討する。

（2）予測できない突出痛（unpredictable breakthrough pain）

痛みの出現を予測できない突出痛。痛みの誘因があるがいつ生じるかを予測することができない場合と，痛みを引き起こす誘因そのものがない場合とがある。

①痛みの誘因があるもの

ミオクローヌス，咳，消化管や膀胱の攣縮など，意図的ではない体の動きに伴って生じる突出痛。誘因は同定できても出現を予測することができない。迅速なレスキュー薬対応に加えて，痛みの誘因の頻度を減少させるような病態へのアプローチを行う。

②痛みの誘因がないもの（誘因のない突出痛，spontaneous pain*3）

痛みの誘因がない突出痛。持続がやや長く，しばしば30分を超えるものがある。

＊1：疝痛（colicky pain）
消化管の攣縮に伴う痛み。ぜん動痛と呼ばれることがある。

＊2：随伴痛（incident pain）・体動時痛（pain with movement，movement-related pain）
一般的に，「incident pain」とは「特定の動作や兆候に伴って生じる痛み」を指し，動作に伴って生じる痛み（体動時痛，動作痛；pain with movement，movement-related pain）としばしば区別せずに用いられてきた。しかし，「特定の動きや兆候」には，歩行や立位など随意的な動作ばかりではなく，随意的ではないミオクローヌスや咳，内臓の攣縮も含まれうるため混同が生じている。
本ガイドラインでは，暫定的に，随伴痛（incident pain）を「特定の動作や兆候に伴って生じる痛み」，体動時痛を「意図的な体動に伴って生じる痛み」と定義する。すなわち，随伴痛とは，何らかの動作や兆候に伴って生じる痛みすべて含む概念とし，体動時痛は随伴痛の一部とした。「随伴痛」という言葉は混同されやすいため，ガイドライン本文では記載を避けた。

＊3：誘因のない突出痛（spontaneous pain）
spontaneous pain とは，特定できる誘因がなく生じる突出痛を指す言葉であり，idiopathic pain と呼ばれることもある。本ガイドラインでは，「誘因のない突出痛」と訳した。

痛みの特徴に応じてレスキュー薬が迅速に使用できるような対応を行う。さらに，神経障害性疼痛に伴う発作痛はレスキュー薬のみでは対応が困難な場合が多いので，効果的で副作用の少ない鎮痛補助薬を選択する必要がある。

(3) 定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）

定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって，定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み。発現が緩徐で持続が最も長い。定時鎮痛薬の増量や，投与間隔の変更を考慮する。

（冨安志郎）

【参考文献】

1）Payne R. Recognition and diagnosis of breakthrough pain. Pain Med 2007；8：S3-7
2）McCarberg BH. The treatment of breakthrough pain. Pain Med 2007；8：S8-13

3. 痛みの臨床的症候群

がん患者にみられる痛みは，①がんによる痛み，②がん治療による痛み，③がん・がん治療と直接関連のない痛みに分類される（**表 3**）。「がんによる痛み」とは，がん自体が原因となって生じる痛みであり，神経学的に内臓痛（膵臓がんの痛みなど），体性痛（骨転移痛など），神経障害性疼痛（腫瘍の浸潤によって生じる脊髄圧迫症候群や腕神経叢浸潤症候群など）に分類される。「がん治療による痛み」とは，外科治療，化学療法，放射線治療など，がんに対する治療が原因となって生じる痛みであり，術後痛症候群，化学療法後神経障害性疼痛，放射線照射後疼痛症候群などがある。「がん・がん治療と直接関連のない痛み」とは，上記のいずれにも該当しない原因の痛みであり，もともと患者が有していた疾患による痛み（脊柱管狭窄症など），新しく合併した疾患による痛み（帯状疱疹など），あるいは，がんにより二次的に生じた痛み（廃用症候群による筋肉痛など）を含む。

本ガイドラインでは，上記の「がんによる痛み」をがん疼痛とよび，本ガイドラインの対象となる痛みを指すこととする。

表 3　がん患者にみられる痛み

1　がんによる痛み	内臓痛 体性痛（骨転移痛，筋膜の圧迫，浸潤，炎症による痛み） 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
2　がん治療による痛み	術後痛症候群 　開胸術後疼痛症候群 　乳房切除後疼痛症候群 化学療法誘発末梢神経障害性疼痛 放射線照射後疼痛症候群
3　がん・がん治療と直接関連のない痛み	もともと患者が有していた疾患による痛み（脊柱管狭窄症など） 新しく合併した疾患による痛み（帯状疱疹など） がんにより二次的に生じた痛み（廃用症候群による筋肉痛など）

〔日本臨床腫瘍学会 編．新臨床腫瘍学，第 2 版，南江堂，2009，NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology，Adult cancer pain〕

また，がん患者が痛みを生じた場合には，腫瘍学的に緊急的対処を必要とする「オンコロジーエマージェンシーに関係した痛み*1」の場合があるため，オンコロジーエマージェンシーの診断は臨床的に重要である。

＊1：**オンコロジーエマージェンシーに関係した痛み**
・脊髄圧迫症候群，硬膜外転移
・体重支持骨の骨折または切迫骨折
・脳転移，軟髄膜転移
・感染症に関係した痛み
・消化管の閉塞・穿孔・出血

1 がんによる痛みの症候群

1）脊髄圧迫症候群

腫瘍の脊椎転移や浸潤，腫瘍自体が脊髄を圧迫することによって生じる痛みである。肺がん，乳がん，前立腺がんなどに多い。

[特　徴]

- 椎体に転移した腫瘍の後方への広がりに伴って発生することが多いが，椎弓に転移した腫瘍の前方への広がりによる場合もある。
- ほとんどの患者で腰背部痛が先行し，その後，神経刺激・圧迫に伴う感覚・運動障害，膀胱・直腸障害などが増強する。
- 腰背部痛は椎体破壊が原因の鈍痛で，体動や咳などによって増強する。
- 頸胸椎の破壊に伴って肩甲背部・肩に，第 12 胸椎～第 1 腰椎破壊に伴って仙腸骨部・腸骨稜に関連痛*2 がみられることがある。
- 放散痛は圧迫・障害された神経根によるもので，頸椎・腰仙椎レベルでは片側性に，胸椎レベルでは両側性（胸腹部の締め付け感として経験される）にみられることが多い。
- 運動障害：神経根障害（radiculopathy）の場合は障害された脊髄分節のみに，脊髄障害（myelopathy）の場合は障害脊髄レベル以下に運動障害を生じる。筋力低下は外科治療，放射線治療，化学療法などにより腫瘍の圧迫を除去しなければ，短期間に対麻痺に移行する。
- 感覚障害：正常領域に比較し触るなどの感覚の低下や過敏，痛み感覚の低下や過敏，痛みではないが不快な感覚異常などが障害神経の支配領域を中心にみられる。
- 膀胱直腸障害：一般に脊髄圧迫の遅い時期に生じる。脊髄円錐・馬尾レベルの障害では早期に生じる。

[治　療]

- 脊髄圧迫症候群が疑われる場合には緊急 MRI 検査を行い，責任病巣を同定する。
- 神経障害の進行を回避するために，放射線治療や外科治療の適応に関して放射線科医や整形外科医に相談する。
- 痛みに対して非オピオイド鎮痛薬・オピオイドに加えて，神経障害性疼痛の合併が考えられる場合は鎮痛補助薬の併用を検討する。神経症状の主体が脊髄圧迫の場合はコルチコステロイドの投与を考慮する。

＊2：**関連痛**
病巣の周囲や病巣から離れた場所に発生する痛みを関連痛と呼ぶ。内臓のがんにおいても病巣から離れた部位に関連痛が発生する。内臓が痛み刺激を入力する脊髄レベルに同様に痛み刺激を入力する皮膚の痛覚過敏，同じ脊髄レベルに遠心路核をもつ筋肉の収縮に伴う圧痛，交感神経の興奮に伴う皮膚血流の低下や立毛筋の収縮を認める。上腹部内臓のがんで肩や背中が痛くなること，腎・尿路の異常で鼠径部が痛くなること，骨盤内の腫瘍に伴って腰痛や会陰部の痛みが出現することなどが挙げられる。
（参考）**椎体症候群**
骨転移，とくに脊椎の転移において，椎体症候群と呼ばれる特徴的な関連痛が発生する。頸椎の転移では後頭部や肩甲背部に，腰椎の転移では腸骨や仙腸関節に，仙骨の転移では大腿後面に痛みがみられる。機序は明らかになっていない。

2）腕神経叢浸潤症候群

肺尖部腫瘍が腕神経叢に浸潤することによって生じることが多い。リンパ腫，肺がん，乳がんに多い。

[特　徴]　痛みは高頻度に認められ，神経学的異常に先行する。疼痛部位は肘，前腕中央，第 4 指，第 5 指であることが多く，後に第 7 頸椎～第 1 胸椎神経根領域のしびれ感や筋力低下が進行する。

- 下位腕神経叢浸潤に由来した症状が多く，第 5，6 頸椎神経根などの上位神経叢に

由来する症状はまれである。上位神経叢に由来する症状として上肢帯や指先，第1指や第2指に痛みがみられることもあるが，多くの鎖骨上・腋窩部の転移性病変では神経学的異常を伴わない。

- ホルネル症候群*1は傍脊椎部への浸潤を示唆する。

[治　療]「Ⅲ-4-1 神経障害性疼痛」に準ずる（P220 参照）。

3）腰仙部神経叢浸潤症候群・悪性腸腰筋症候群

骨盤内腫瘍の腰仙部神経叢への浸潤によって両下肢の筋力低下・痛みが生じ，体動困難となる。下肢痛，下肢筋力低下，下肢浮腫，直腸腫瘤，水腎症などを合併することがある。大腸がん，婦人科がんなどに多い。

[特　徴]　本症候群の多くの患者では，骨盤痛と両下肢痛がみられ，続いてしびれ感，感覚障害，筋力低下が進行する。ただし，痛みしかみられず神経学的異常を伴わないこともしばしばある。

- 上部腰仙部神経叢障害は第1～第4腰椎への腫瘍浸潤で生じる。大腸がんの直接浸潤によるものが多い。痛みは背部，下腹部，側腹部，腸骨稜，大腿前面～外側に認められる。
- 下部腰仙部神経叢障害は第4腰椎～第1仙骨への腫瘍浸潤で生じる。直腸がん，婦人科がんなど骨盤内腫瘍による直接浸潤が原因となることが多い。疼痛部位は臀部，会陰部，大腿後面，下腿に認められる。筋力低下，感覚低下などは第5腰椎，第1仙骨領域に認められ，アキレス腱反射の減弱，下肢浮腫，膀胱直腸障害，仙骨部圧痛，下肢伸展挙上テスト*2（straight leg raising test）陽性などが認められる。自律神経系の異常として発汗異常，血管拡張などが認められることがある。
- 画像上または病理学的に証明される患側腸腰筋内の悪性疾患の存在により，患側股関節の屈曲位保持（股関節伸展にて疼痛増強），ならびに第1～第4腰椎の腰仙部神経叢障害を来すものとして悪性腸腰筋症候群が知られている（P253，Ⅲ-4-6 悪性腸腰筋症候群による痛みの項参照）。

[治　療]「Ⅲ-4-1 神経障害性疼痛」に準ずる（P220 参照）。

2 がん治療による痛みの症候群

1）開胸術後疼痛症候群

開胸手術後に発生する痛みで，その特徴によりおおまかに3つの群に分けられる。

[特　徴]

- 2カ月程度で徐々に軽減，消失する痛みで，最も発生頻度が高い。開胸手術操作（肋骨の牽引，切除）に伴う筋層破壊や肋間神経障害などが原因と考えられる。痛みが再増強する場合は再発を考慮する。
- 術後から持続していた痛みが経過観察中に増強する場合がある。局所再発や感染の発症が主な原因である。
- 最大8カ月間持続，または徐々に軽減する痛みの場合がある。これは腫瘍の再発とは関連がない。
- いずれにしても8カ月以上持続する痛みやいったん緩和がみられたあとの痛みの再燃は腫瘍再発や感染を疑う。

[治　療]　痛みの特徴を問診し，必要に応じてMRIやCTなどの画像検査，感染徴

＊1：**ホルネル（Horner）症候群**
一側の眼瞼下垂，縮瞳および眼球陥没（眼裂狭小）。同側の顔面の無汗症を伴うことがある。上頸部交感神経節，または頸動脈周囲神経叢などの障害でみられる。

＊2：**下肢伸展挙上テスト**
仰臥位で片脚を伸展させたまま他動的に挙上するテスト。挙上角度が70度以下なら陽性。下部腰仙部神経叢障害による筋力低下・痛みで歩行などが困難となる。

候の有無などの血液検査を行い，原因に対するアプローチを行う。痛みの種類や程度に応じて鎮痛薬，鎮痛補助薬の投与を行う。

2）乳房切除後疼痛症候群

局所切除から拡大切除までのさまざまな乳房手術に伴って発生する痛みである。

[特　徴]

- 上腕内側，腋窩や前胸壁部などの「締め付けるような」,「灼けるような」，と表現される異常感覚を伴っていることが多い。疼痛部位の感覚低下を伴うことがある。
- 手術操作による肋間上腕神経（第1～2胸椎の皮枝）の神経障害が主な原因と考えられている。
- 腋窩郭清を行わずにセンチネルリンパ節切除を行うことで同症候群を減らすことができるとの報告や，郭清を行わずに放射線治療をすることで同症候群を減らすことができるといった報告がある。
- 術直後～半年までに発症することが多い。年余を超えて発症するのはまれであるので胸壁などに再発がないか特に注意する。

[治　療]　鎮痛薬が無効の場合は「Ⅲ-4-1 神経障害性疼痛」に準じて鎮痛補助薬を使用する（P220 参照）。

3）化学療法誘発末梢神経障害に伴う痛み

化学療法による神経障害のうち末梢神経障害に伴って生じるものであり，手袋靴下型に分布する神経障害性疼痛である。

[特　徴]

- 手指・足趾の持続的で灼けるような痛みや電撃痛などが多い。
- パクリタキセルやオキサリプラチン，シスプラチン，ビンカアルカロイド系薬剤などでみられることが多い。
- 感覚低下，筋力低下，腱反射低下，自律神経障害などを伴うことがある。

[治　療]　痛みの心理社会面に及ぼす影響などを注意深く評価し，効果と副作用を評価しつつ「Ⅲ-4-1 神経障害性疼痛」に準じて鎮痛補助薬を使用する（P220 参照）。また，薬物療法以外の痛み治療法の併用を考慮する（P102，Ⅱ-8 参照）。痛みの程度は治療薬の投与前後，時間経過で変化するので，漫然と薬物療法を行わない。

4）放射線照射後疼痛症候群

放射線治療の晩期障害*（組織の線維化など）により痛みが生じる。

[特　徴]

- 照射線量（用いられた放射線の量，1回量と総量）や治療範囲の広さにより，発現率は異なる。
- 照射後，月～年単位で発生・徐々に進行する病態である。
- 末梢神経障害，脊髄障害など，発症部位に応じた症状が出現する。
- 腫瘍再発との鑑別が必要である。

[治　療]　痛みの特徴を評価し，鎮痛薬，鎮痛補助薬を投与する。薬物療法以外の痛み治療法の併用を考慮する（P102，Ⅱ-8 参照）。

（北條美能留，冨安志郎）

＊：放射線治療の晩期障害
放射線治療後，数カ月以上経ってから現れる後遺症。頻度はごくまれだが，発症すると回復は難しい。

2 痛みの包括的評価

痛みの包括的評価は，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，痛みの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あわせたと痛みの治療を計画することができるようになる。

1．痛みの原因の評価

がん患者の痛みのすべてががんによる痛みとは限らない。身体所見，画像所見，血液検査所見などを組み合わせ，痛みの原因について総合的に判断することが重要である。さらに，緊急の医学的対応が必要な「オンコロジーエマージェンシー*1」を見逃さないようにすることも重要である（P25，Ⅱ-1-3 痛みの臨床的症候群の項参照）。

1 身体所見

まず患者の全身状態をおおまかに評価する。皮膚色，体重減少の有無，全身衰弱，筋痙縮や筋萎縮などについて観察する。不安や恐れ，抑うつがみられないかについても注意を払う必要がある。全身状態を評価した後，痛みの部位の診察を行う。

1）視　診

皮膚転移や帯状疱疹，褥瘡など，皮膚に痛みの原因がないかを調べる。内臓の関連痛の場合，異常のある臓器が侵害刺激を入力する脊髄レベルの皮膚に色調の変化や立毛筋の収縮，発汗異常などの交感神経刺激症状を認めることがある。したがって，皮膚が侵害刺激を入力する脊髄レベル（デルマトーム）を理解しておくことが重要である（**図 1**）。姿勢についても注意を払っておく必要がある。例えば股関節を屈曲位で保持し，股関節伸展にて痛みを訴える場合には，悪性腸腰筋症候群*2を念頭におき評価を進めていく必要がある。

2）触　診

痛みのある部位の触診を行い，痛みの原因となる病変がないか評価する。また，痛みのある皮膚の異常感覚を，痛みのない部位と比較して評価する。痛覚過敏は鈍針による刺激で，アロディニア（allodynia）*3は刷毛やティッシュで皮膚表面を触れることで評価する。内臓の関連痛においては，関連領域の筋収縮や，腹壁への炎症の波及に伴う圧痛を認める。骨転移では，転移部位に圧痛や叩打痛を認める。転移部位が神経を刺激している場合には，障害神経支配領域の異常感覚*4（paresthesia や dysethesia）を触診によって確認することができる。

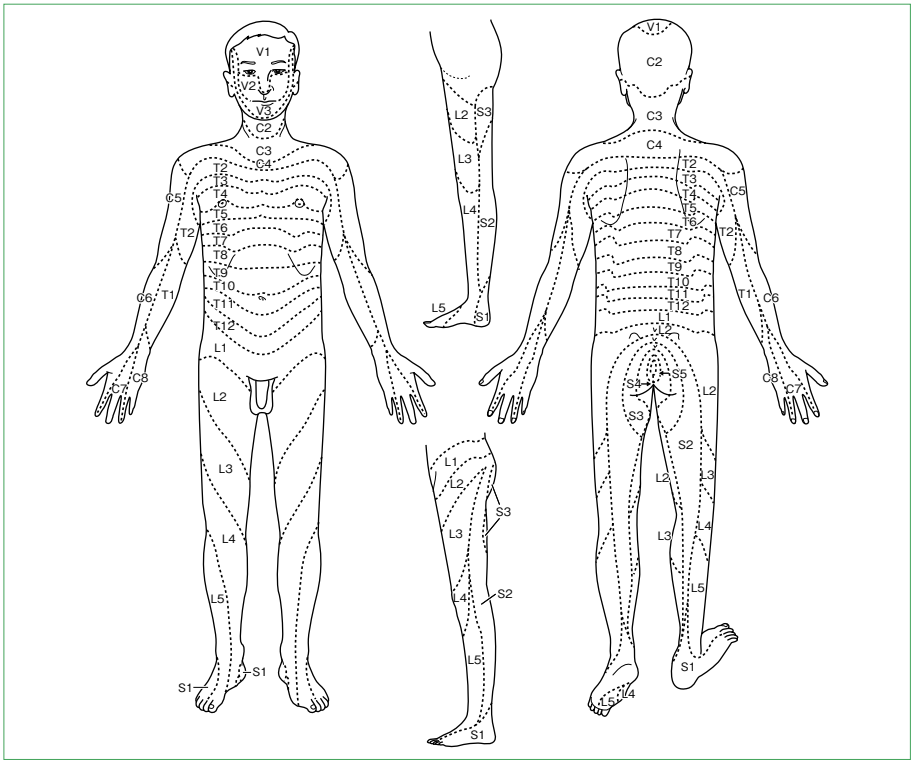
＊1：オンコロジーエマージェンシー
・脊髄圧迫症候群，硬膜外転移
・体重支持骨の骨折または切迫骨折
・脳転移，軟髄膜転移
・感染症に関係した痛み
・消化管の閉塞・穿孔・出血

＊2：悪性腸腰筋症候群
腸腰筋内に悪性疾患が存在すること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。

＊3：アロディニア（allodynia）
通常では痛みを起こさない刺激（「触る」など）によって引き起こされる痛み。異痛（症）と訳される場合があるが，本ガイドラインではアロディニアと表現した。

＊4：異常感覚
自発的，または誘発性に生じる痛みではない異常な感覚。不快を伴わない場合を「異常感覚【不快を伴わない】paresthesia」，不快を伴う場合を「異常感覚【不快を伴う】dysesthesia」と区別する。P20 参照。

図１　デルマトーム



３）筋力低下の評価

脊髄や神経根の障害で，筋力低下の原因となる脊髄レベルの同定に必要である。徒手筋力テストが標準的な方法だが，簡便に筋力低下を診断する方法として，上肢の近位筋の筋力低下は両上肢を挙上して「バンザイ」ができるかどうかによって，上肢の遠位筋は手の握力で，下肢の近位筋はしゃがんで手を使わずに立ち上がることができるかどうかをみるといった方法がある。

2　画像所見

画像検査の診断能力には，疾患や病変により感度，特異度の優劣があるので，想定される病変の部位によって適切な検査方法を選択する必要がある。さらに患者の状態に応じて，検査を行うことのメリットとデメリットをよく考えたうえで検査計画を立てていく必要がある。

例えば，腹部の痛みがある場合，腹部単純 X 線写真で，消化管ガス像の分布や小腸ガス，液面形成（ニボー）の有無などから，イレウスや腹水貯留の有無の評価が可能である。さらに，CT や MRI では腫瘍の大きさや性状，位置，神経叢との関係などをみることが可能であり，痛みと腫瘍の関連について評価することが可能である。

骨転移による痛みがある場合，単純 X 線写真では，骨皮質に病変が及んだ場合や，骨塩量が 30～50％低下した場合に初めて所見として検出できる。骨シンチグラ

フィは全身の骨の評価を一度に行える利点があるが，感度は高いものの特異度は高くなく，症状や身体所見，他の画像診断とあわせて評価することが重要である。CTは骨，軟部組織の詳細な情報を得ることができるため，特に初期の骨変化の同定に有用な検査方法である。MRIは特に，頭蓋内病変や脊髄・硬膜外病変の検出，脊髄圧迫への椎体転移の関与の評価などで有用性が高い。

2. 痛みの評価

痛みの評価は，日常生活への影響，痛みのパターン，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・軽快因子，現在行っている治療の反応，レスキュー薬の効果と副作用に分けて行う。以下に各項目の評価のポイントについて述べる。

1 日常生活への影響

痛みの治療についての総合的な評価を行うために，痛みにより日常生活にどの程度支障を来しているのかをまず確認する。特に，睡眠への影響については必ず聞くようにする。次に，どの程度の対応を希望しているかを確認する。具体的には，「痛みに関しては，今の生活で満足されていますか？　それとも痛みで日常生活に支障があって何か対応したほうがいいですか？」と聞くとよい。症状が患者にとって許容できるものなのか，それとも対応したほうがよいかという評価はSupport Team Assessment Schedule日本語版（STAS-J*1）でも用いられている評価方法で，症状への対処の必要性について評価することができる（**表1**）。

2 痛みのパターン

痛みのパターンは，1日の大半を占める持続痛と，一過性の痛みの増強である突出痛*2とに分けられる。痛みのパターンを知ることは治療方針の決定に役立つ。例えば，持続痛の場合には鎮痛薬の定期投与や増量，突出痛の場合にはレスキュー薬を使うなど，そのパターンによって治療方針が異なるからである。具体的には，「痛みは1日中ずっとありますか？　それとも，たいていはいいけれど，時々ぐっと痛くなりますか？」といったように聞くとよい（P23，Ⅱ-1-2 痛みのパターンによる分類，図4参照）。

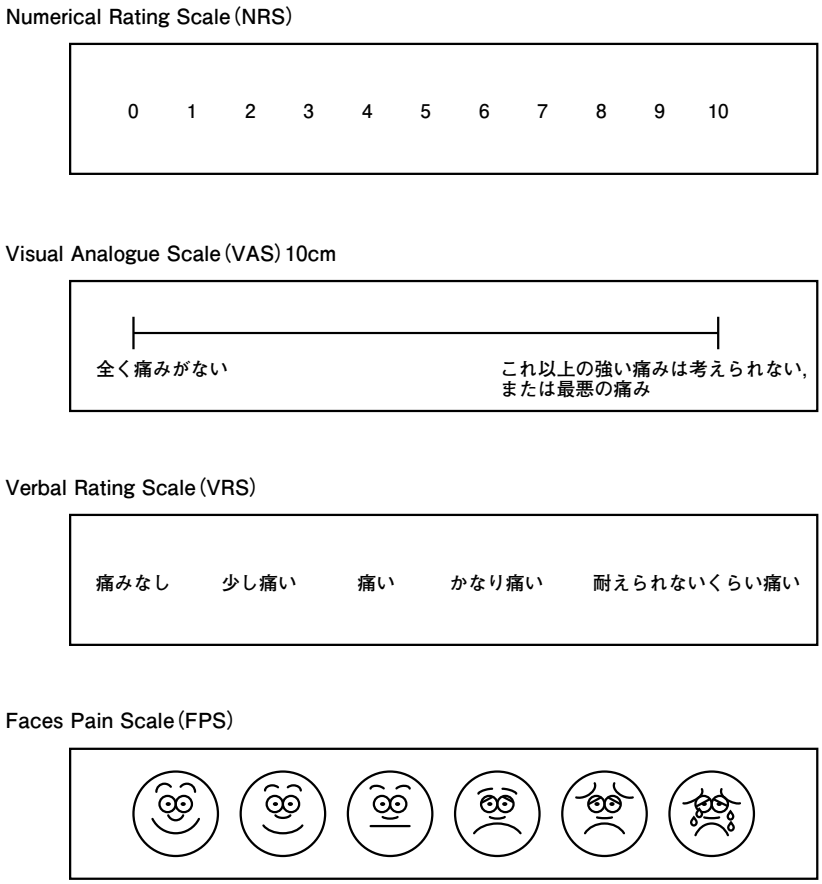
表1　STAS-J

0	なし
1	時折のまたは断続的な単一の痛みで，患者が今以上の治療を必要としない痛みである
2	中等度の痛み。時に調子の悪い日もある。痛みのため，病状からみると可能なはずの日常生活動作に支障を来す
3	しばしばひどい症状がある。痛みによって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障を来す
4	持続的な耐えられない激しい痛み。他のことを考えることができない

＊1：**STAS-J**
英国で開発された評価尺度（Support Team Assessment Schedule；STAS）の日本語版。「痛みのコントロール」「患者の不安」などの9項目を医療者が0〜4の5段階で評価する。「STAS-J症状版」もある。P33参照。

＊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。

図２　痛みの強さの評価法



〔Whaley L, et al. Nursing Care of Infants and Children, 3rd ed, St. Louis Mosby, 1987〕

3 痛みの強さ

1）患者自身による痛みの強さの評価

痛みの強さ（程度）は，治療効果判定の意味からも初診時に評価しておくことが重要である。一番強い時の痛み，一番弱い時の痛み，1日の平均の痛みに分けて評価するとよい。また，安静時の痛み，体動時の痛みに分けて評価することも治療法を決めるうえで参考となる。評価法としてはさまざまなツールが開発されているが，信頼性，妥当性ともに検証され，臨床の場で用いられているものは，Numerical Rating Scale（NRS），Visual Analogue Scale（VAS），Verbal Rating Scale（VRS）である（**図 2**）。

NRS は，痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け，痛みが全くないのを 0，考えられるなかで最悪の痛みを 10 として，痛みの点数を問うものである。VAS は，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である。VRS は，痛みの強さを表す言葉を順に並べて（例：痛みなし，少し痛い，痛い，かなり痛い，耐えられないくらい痛い），現

在の痛みを表している言葉を選んでもらうことで痛みを評価するものである。

これら3者では，VASが他に比べて使用するのが難しく，筆記用具が必要であるため，また，VRSは言語の問題や，段階が少なく痛みを詳細に評価できない可能性があることから，一般的にはNRSが推奨される。

Faces Pain Scale（FPS）は，**図2**に示したような現在の痛みに一番合う顔を選んでもらうことで痛みを評価するものであり，3歳以上の小児の痛みの自己評価において有用性が報告されている。しかし，痛み以外の気分を反映する可能性や段階が少なく痛みを詳細に評価できない可能性があることなどが指摘されている。

痛みの程度を軽度，中等度，高度と分けるという考え方があり，NRSにおいてそれぞれのカットオフ値について検討されている。しかし例えば，Serinらは1〜4を軽度，5〜6を中等度，7〜10を高度，Givenらは1が軽度，2〜4が中等度，5〜10が高度といったように基準はさまざまであり，統一した見解は得られていない。このガイドラインでは，NCCNのガイドラインと同様に，専門家の合意として1〜3を軽度，4〜6を中等度，7〜10を高度と便宜的に定める。

2）医療者による痛みの強さの評価

医療者が痛みの強さを判定するために代理評価を行う場合には，信頼性・妥当性の確認された尺度としてSupport Team Assessment Schedule日本語版（STAS-J）がある。これは**表1**に示したような0〜4の5段階で症状の程度を医療者が評価する方法である。なお，STASは主要項目として「痛みのコントロール」「症状が患者に及ぼす影響」「患者の不安」「家族の不安」「患者の病状認識」「家族の病状認識」「患者と家族のコミュニケーション」「医療専門職種間のコミュニケーション」「患者・家族に対する医療専門職とのコミュニケーション」の9項目からなる評価尺度であり，ここで紹介したのは「痛みのコントロール」についての部分である。もともとはclinical audit（臨床監査）*1のためのツールとして開発されたものであり，患者に負担をかけずに評価を行うことができるという利点がある。

3）自分で痛みを訴えられない患者の痛みの強さの評価

痛みは主観的なものであるので，自らが伝えた痛みを評価することが標準的な評価方法である。NRS，VAS，VRSはいずれもMini-Mental State Examination（MMSE）*2が18点以上の軽度の認知機能低下患者において使用することが可能であることが示されている。NRSとVRSは，さらに10〜17点の中等度の認知機能低下患者においても使用が可能であり，認知機能低下患者においてはNRSまたはVRSを用いるのがよいとされている。

これらの評価尺度が使用できない場合には，Abbey pain scale（Abbey），Checklist of Nonverbal Pain Indicators（CNPI），Non-communicative Patient's Pain Assessment Instrument（NOPPAIN），Doloplus 2などさまざまな評価尺度が開発されているものの，現時点では本邦において日本語に翻訳され，信頼性，妥当性が検証されているものはない。痛みの評価には，患者の，①表情，②声や話し方，③体の動き，④様子や行動，他人との関わりの変化，⑤日常生活パターンの変化，⑥精神状態の変化を観察することが参考になる。

＊1：clinical audit（臨床監査）
クリニカルオーディット。診断・治療・ケア，およびその成果，患者のQOLなどに関して，質の高い診療が行われているかどうかを多面的・包括的に評価すること。

＊2：Mini-Mental State Examination（MMSE）
認知機能や記銘力を測定する11項目からなる検査。30点満点で，21点以下の場合には認知症などの認知力障害がある可能性が高いと判断される。

4 痛みの部位

ボディチャートに痛みの部位を記録する。帯状疱疹，蜂窩織炎，外傷など，がんと関連しない痛みが合併することがあるので，身体所見や画像検査所見などから，痛みの原因となる病変の有無を確認する必要がある。

5 痛みの経過

いつから痛みが存在するようになったかを確認し，以前からある痛みかどうかを確認する。突然の痛みの出現は，骨折，消化管穿孔，感染症，出血などのオンコロジーエマージェンシー*1である可能性があるので，必要に応じて合併症の検索を行う必要がある。

6 痛みの性状

痛みの性状は，痛みが体性痛，内臓痛，神経障害性疼痛であるかを判断する参考となる。神経障害性疼痛は「灼けるような」，「ビーンと走るような」，「槍で突き抜かれたような」痛みのことがある（P18，Ⅱ-1-1 痛みの性質による分類の項参照）。

7 痛みの増悪因子と軽快因子

痛みが強くなる，または緩和する要因についても質問する。これによって，痛みが増悪する原因となるような刺激を避け，痛みを緩和する方法を取り入れることができる（P23，Ⅱ-1-2-2 突出痛の項参照）。

痛みに影響する要因には以下のようなものがある。

・増悪因子：夜間，体動，食事，排尿・排便，不安・抑うつなど
・軽快因子：安静，保温，冷却，マッサージなど

8 現在行っている治療の反応

現在行っている痛みの治療の反応を確認する。定期的な鎮痛薬として何を使用しているか，指示どおり服用できているかを確認する。

痛みの治療の副作用として，悪心，便秘，眠気について確認する。悪心は，「なし」「あり（経口摂取可能）」「あり（経口摂取不可能）」，便秘は「なし」「あり（便の硬さは普通，硬い，軟らかい）」，眠気は「なし」「あり（不快ではない）」「あり（不快である）」などと具体的に聞く。

悪心，便秘，眠気がある場合には，本ガイドラインの「Ⅲ-2 オピオイドによる副作用」（P180）を参照して治療を行う。

9 レスキュー薬の効果と副作用

痛みの増悪時に使用する薬剤が処方されている場合には，その使用回数，効果と副作用を確認する。効果は痛みの強さの評価を行った評価尺度（NRS，VAS など），または，鎮痛薬の効果を評価する尺度（pain relief scale：完全に良くなった，だいたい良くなった，少し良くなった，変わらないの 4 段階で鎮痛薬の効果について患者自身が判断する方法）などを用いて評価する。

同時にレスキュー薬を使用したことによる副作用についても評価する。特に，使用後に眠気が「なし」「あり（不快ではない）」「あり（不快である）」かを聞く。「あ

り」の場合には，本ガイドラインの「Ⅲ-2 オピオイドによる副作用」（P180）を参照して対応する。

図 3 はこれらの評価項目をまとめた医療者が記入する評価シートの一例である。

10 患者の痛みや痛みの治療に関する心理社会的な評価

患者にとっての痛みの意味や重要さについて本人に聴き，価値観を尊重したうえで治療を計画することが大切である。また，痛みの増強に不安や抑うつなどの精神的な問題が存在しているかどうか評価する。

痛みの治療薬についての認識を評価する。本ガイドラインの「Ⅱ-6 患者のオピオイドについての認識」（P89）を参照して対応する。また，痛みの治療を計画するうえで，鎮痛薬の剤形・投与時間・間隔・経路が日常生活に支障を来していないか，また経済的な負担について評価し，薬剤選択の参考とする。

（足立誠司，安部睦美）

【参考文献】

1）Williamson A, Hoggart B. Pain：a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs 2005；14：798-804
2）Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care：recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage 2002；23：239-55
3）Whaley L, et al. Nursing Care of Infants and Children, 3rd ed, St. Louis, Mosby, 1987
4）Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995；61：277-84
5）Given B, Given CW, Sikorskii A, et al. Establishing mild, moderate, and severe scores for cancer-related symptoms：how consistent and clinically meaningful are interference-based severity cut-points? J Pain Symptom Manage 2008；35：126-35
6）Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment（STAS-J）. Palliat Support Care 2004；2：379-85
7）Closs SJ, Barr B, Briggs M, et al. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. J Pain Symptom Manage 2004；27：196-205
8）Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia：a state-of-the-science review. J Pain Symptom Manage 2006；31：170-92
9）Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, et al. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample：New information from multidimentional scaling. Pain 1996；67：267-73

図３　痛みの評価シートの例

痛みの評価シート

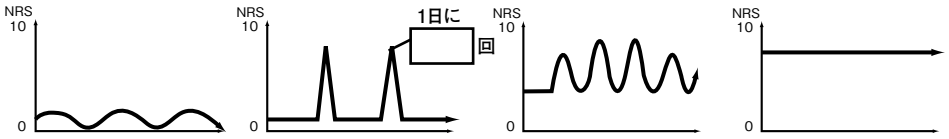
氏名 ＿＿＿＿＿＿＿＿　ID ＿＿＿＿＿＿＿＿

記入日　　年　　月　　日　　記入者　（　　）

○ 日常生活への影響

0：症状なし	1：現在の治療に満足している	2：時に悪い日もあり日常生活に支障を来す	3：しばしばひどい痛みがあり日常生活に著しく支障を来す	4：ひどい痛みが常にある

○ 痛みのパターン



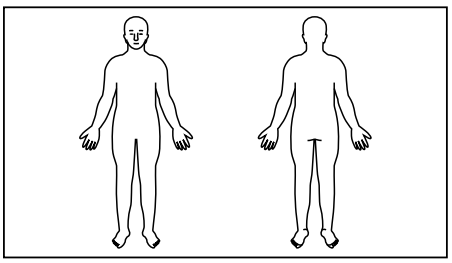
1. ほとんど痛みがない　2. 普段はほとんど痛みがないが，1日に何回か強い痛みがある　3. 普段から強い痛みがあり，1日の間に強くなったり弱くなったりする　4. 強い痛みが1日中続く

○ 痛みの強さ

全くなかった ←→ これ以上考えられないほどひどかった

痛み（一番強い時）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛み（一番弱い時）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
痛み（1日の平均）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

○ 痛みの部位



○ 痛みの性状

鈍い　重苦しい
鋭い　うずくような
灼けるような　ビーンと走るような
刺されたような or 刺すような

○ 増悪因子

1. 夜間
2. 体動
3. 食事（前・後）
4. 排尿・排便
5. 不安・抑うつ
6. その他
（　　）

○ 軽快因子

1. 安静
2. 保温
3. 冷却
4. マッサージ
5. その他
（　　）

○ 治療の反応

● 定期薬剤

1. なし
あり ―― 2. オピオイド　（　　）
3. 非オピオイド（　　）
4. 鎮痛補助薬　（　　）

○副作用
・眠気　1. なし　2. あり（不快ではない）　3. あり（不快である）
・見当識障害　1. なし　2. あり
・便秘　1. なし　2. あり（硬・普通・軟）
・悪心　1. なし　2. あり（経口摂取可能）　3. あり（経口摂取不可能）

● レスキュー薬

使用薬剤と量　（　　）

○使用回数と効果　（　　）回/日
使用前NRS（　　）→ 使用後（　　）
1. 完全によくなった　2. だいたいよくなった
3. 少しよくなった　4. 変わらない

○副作用
・眠気　1. なし　2. あり（不快ではない）　3. あり（不快である）
・悪心　1. なし　2. あり（経口摂取可能）　3. あり（経口摂取不可能）

3　WHO 方式がん疼痛治療法

1. WHO 方式がん疼痛治療法とは

がん疼痛治療の成績向上を目指して作成された「WHO 方式がん疼痛治療法」を普及するために，「がんの痛みからの解放」の第 1 版が 1986 年に，そして第 2 版が 1996 年に WHO（世界保健機関）から出版された。

「WHO 方式がん疼痛治療法」が作成された意図は，全世界のあらゆる国に存在するがん患者を痛みから解放することである。これは，貧しい国でも，医療が十分に行き渡っていない国でも，痛みに苦しんでいるがん患者が存在するため，誰にでもできる疼痛治療法を普及させる，ということを意味する。その後，世界各国で翻訳されており，がん患者を痛みから解放することに貢献している。以下の記述は 1996 年に発表された WHO 方式に準拠する。

WHO 方式がん疼痛治療法とは，次の 6 項目から構成される治療戦略であり，緩和ケアの中の一要素としてがんの痛みのマネジメントを実践すべきであるとされている。

①チームアプローチによる，がん患者の痛みの診断とマネジメントの重要性
②詳細な問診，診察，画像診断などによる痛みの原因，部位，症状の十分な把握の必要性
③痛みの治療における患者の心理的，社会的およびスピリチュアルな側面への配慮と患者への説明の重要性
④症状や病態に応じた薬物または非薬物療法の選択
⑤段階的な治療目標の設定
⑥臨床薬理学に基づいた鎮痛薬の使用法

2. 目標の設定

痛みのマネジメントで大切なことは，現実的かつ段階的な目標設定をすることである（**表 1**）。第一の目標は，痛みに妨げられずに夜間の睡眠時間が確保できること，第二の目標は，日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること，第三の目標は，起立時や体動時の痛みが消失することである。最終的にはこれらの目標を達成し，鎮痛効果の継続と平常の日常生活に近づけることが求められる。

表 1　がん疼痛治療の目標

第一目標	痛みに妨げられない夜間の睡眠
第二目標	安静時の痛みの消失
第三目標	体動時の痛みの消失

しかし，骨転移の体動時痛を，動いても痛くないようにすることは難しい場合がある。また神経障害性疼痛の場合，症状の完全な緩和が困難な場合もある。これらのことを患者に理解してもらえるように，繰り返し丁寧に説明することが重要である。

3. 鎮痛薬の使用法

痛みの治療は薬物療法と非薬物療法の組み合わせが必要となるが，鎮痛薬（**表 2**）の使用が主役となる。WHO 方式がん疼痛治療法における「鎮痛薬の使用法」は，治療にあたって守るべき「鎮痛薬使用の 5 原則」（**表 3**）と，痛みの強さによる鎮痛薬の選択ならびに鎮痛薬の段階的な使用法を示した「三段階除痛ラダー」（**図 1**）から成り立っている。本項では以下に「鎮痛薬の使用法」について述べる。

なお WHO 方式がん疼痛治療法とは，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの使用に加え，鎮痛補助薬*，副作用対策，心理社会的支援などを包括的に用いた鎮痛法であり，薬物に抵抗性の痛みには，神経ブロックなどの薬物以外の鎮痛法を三段階除痛ラダーの適用と並行して検討すべきであるとしている。

＊：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。

表 2　WHO 方式がん疼痛治療法の鎮痛薬リスト

薬剤群	代表薬	代替薬
非オピオイド鎮痛薬	アスピリン アセトアミノフェン イブプロフェン インドメタシン	コリン・マグネシウム・トリサルチレート[a)] ジフルニサル[a)] ナプロキセン ジクロフェナク フルルビプロフェン※1
弱オピオイド （軽度から中等度の強さの痛みに用いる）	コデイン	デキストロプロポキシフェン[a)] ジヒドロコデイン アヘン末 トラマドール
強オピオイド （中等度から高度の強さの痛みに用いる）	モルヒネ	メサドン[b)] ヒドロモルフォン[a)] オキシコドン レボルファノール[a)] ペチジン[c)] ブプレノルフィン[d)] フェンタニル※2

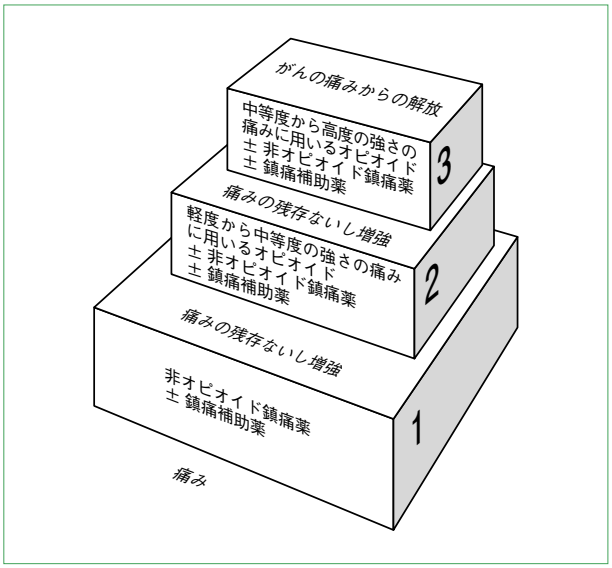
a：日本では入手できない薬剤。
b：日本では経口剤のみ入手可能。
c：がん疼痛での継続的な使用（反復投与）は推奨されていないが，他のオピオイドが入手できない国があるため，表に残された薬。
d：経口投与で著しく効果が減弱する薬。
※1：原著では，基本薬リストに挙げられていないが，非オピオイド鎮痛薬の注射剤としてはフルルビプロフェンの注射剤（ロピオン®）がある。
※2：（強オピオイド）フェンタニルは，経皮吸収型製剤（貼付剤）と注射剤，経口腔粘膜吸収型製剤が使用できる。当時はフェンタニル貼付剤を使える国が限られていたことから，原著では基本薬リストに挙げずに文中での記載にとどめている。

〔WHO 編．がんの痛みからの解放，第 2 版，金原出版，1996 より一部改変〕

表 3　鎮痛薬使用の 5 原則

- 経口的に
  (by mouth)
- 時刻を決めて規則正しく
  (by the clock)
- 除痛ラダーにそって効力の順に
  (by the ladder)
- 患者ごとの個別的な量で
  (for the individual)
- その上で細かい配慮を
  (with attention to detail)

図 1　三段階除痛ラダー



〔WHO 編．がんの痛みからの解放，第 2 版，金原出版，1996〕

1 経口的に（by mouth）

がんの痛みに使用する鎮痛薬は，簡便で，用量調節が容易で，安定した血中濃度が得られる経口投与とすることが最も望ましい。しかし，悪心や嘔吐，嚥下困難，消化管閉塞などのみられる患者には，直腸内投与（坐剤），持続皮下注，持続静注，経皮投与（貼付剤）などを検討する必要がある。

2 時刻を決めて規則正しく（by the clock）

痛みが持続性である時には，時刻を決めた一定の使用間隔で投与する。通常，がん疼痛は持続的であり，鎮痛薬の血中濃度が低下すると再び痛みが生じてくる。痛みが出てから鎮痛薬を投与する頓用方式は行うべきではない。

加えて，突出痛に対しては，レスキュー薬が必要になる。このため，鎮痛薬の定期投与と同時にレスキュー薬を設定し，患者に使用を促すことも重要である。

3 除痛ラダーにそって効力の順に（by the ladder）

鎮痛薬は，**図 1** に示した「WHO 三段階除痛ラダー」が示すところに従って選択する。ある鎮痛薬を増量しても効果が不十分な場合は，効果が一段強い鎮痛薬に切り替える。重要なことは，患者の予測される生命予後の長短にかかわらず，痛みの程度に応じて躊躇せずに必要な鎮痛薬を選択することである。またオピオイド使用時も，必要に応じて非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬を併用することが重要である。

①軽度の痛みには，第一段階の非オピオイド鎮痛薬を使用する。これらの薬剤は，副作用と天井効果*1 により標準投与量以上の増量は基本的には行わない。なお，痛みの種類によっては，第一段階から鎮痛補助薬を併用する。

②非オピオイド鎮痛薬が十分な効果を上げない時，もしくは，軽度から中等度の強さの痛みの場合には，「軽度から中等度の強さの痛み」に用いるオピオイドを追加する。この段階でも必要により鎮痛補助薬の使用を検討する。

③第二段階で痛みの緩和が十分でない場合，もしくは，中等度から高度の強さの痛みの場合には，第三段階の薬剤に変更する。非オピオイド鎮痛薬は可能な限り併用する。それぞれのオピオイドの特性を理解したうえで薬剤の選択を行うことが重要であり，基本的には 1 つの薬剤を選択する。モルヒネやフェンタニル，オキシコドン，メサドンなどの強オピオイドは，増量すれば，その分だけ鎮痛効果が高まる。第三段階でも必要により鎮痛補助薬の使用を検討する。

＊1：**天井効果（ceiling effect）**
ある程度の量以上，投与量を増やしても鎮痛効果が頭打ちになること。有効限界ともいう。

4 患者ごとの個別的な量で（for the individual）

個々の患者の鎮痛薬の適量を求めるには効果判定を繰り返しつつ，調整していく必要がある。その際，非オピオイド鎮痛薬や弱オピオイドであるコデイン，トラマドールには天井効果があるとされる一方で，モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル，メサドンなどの強オピオイドには標準投与量というものがないことを理解しておくことが重要である。適切なオピオイドの投与量とは，その量でその痛みが消え，眠気などの副作用が問題とならない量である。増量ごとに痛みが緩和すれば，その鎮痛薬を増量することで緩和できる可能性が大きい。レスキュー薬を使用しながら，十分な緩和が得られる定期投与量（1 日定期投与量とレスキュー薬 1 回量）を決定する。

5 その上で細かい配慮を（with attention to detail）

痛みの原因と鎮痛薬の作用機序についての情報を患者に十分に説明し協力を求める。時刻を決めて規則正しく鎮痛薬を用いることの大切さの説明と，予想される副作用と予防策についての説明はあらかじめ行われるべきである。

また，治療による患者の痛みの変化を観察し続けていくことが大切である。痛みが変化したり，異なる原因の痛みが出現してくる場合には，再度評価を行う。その上で，効果と副作用の評価と判定を頻回に行い，適宜，適切な鎮痛薬への変更や鎮痛補助薬の追加を考慮することが重要である。

がんの病変の治療（外科治療や放射線治療，化学療法など）によって痛みの原因病変が消失あるいは縮小した場合は，オピオイドの漸減を行う。神経ブロックなどにより痛みが急激に弱まった時は，投与量の急激な減量（もとの量の 25％程度に減量）が必要な場合もある。その際には突然の中止は避け，離脱症候群*2 に注意した

＊2：**離脱症候・離脱症候群**
臨床では薬物の突然の休薬による身体症状を離脱症候群（withdrawal syndrome）と表現することが一般的である。退薬症状，退薬徴候ともいわれるが，本ガイドラインにおいては，ガイドラインを使用する医療従事者の混乱を避けるため，本文を通して離脱症候・離脱症候群に統一して使用する。

うえでの計画的な減量が必要である。

その他，患者の病態の把握は欠かすことができない。肝機能障害，腎機能障害のある場合は特に注意が必要である。高齢者はオピオイドの薬物動態が変化しているため少量からの開始が基本である。加えて，不安・抑うつなどの患者の精神状態に配慮していくことは，円滑な疼痛治療を行ううえで非常に重要である。

4. WHO 方式がん疼痛治療法の有効性と課題

WHO 方式がん疼痛治療法は，公表から 25 年以上が経過しており，各国のフィールド調査で 70～80％以上の鎮痛効果が得られている。これは，オピオイドの定期投与，レスキュー薬による突出痛への対応，十分な副作用対策，適切な鎮痛補助薬の使用，および，患者教育などの複合的な支援が適切に行われれば，がん疼痛を緩和することが可能であることを示している。

一方，近年，WHO 方式がん疼痛治療法そのものは厳密な無作為化比較試験など科学的な検証を得たものではないことから，異なる枠組みの疼痛ガイドラインも提案されている。また，WHO 方式がん疼痛治療法に含まれる推奨のいくつか（除痛ラダー二段階目の必要性，経口投与の優先など）については，再検討が必要であるとする意見がある。

本ガイドラインでは，WHO 方式がん疼痛治療法は今後検証されるべき部分を含んではいるが，がん疼痛の緩和治療において指針となる重要な役割を有していると考える。

（長　美鈴，林　章敏）

【参考文献】

1）World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd ed, World Health Organization, Geneva, 1996（世界保健機関 編．がんの痛みからの解放，第 2 版，東京，金原出版，1996）
2）Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer 1987；59：850-6
3）Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 1999；8：1849-58
4）Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Support Care Cancer 2006；14：1086-93
5）National Comprehensive Cancer Network：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult cancer pain.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf
6）Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J et al. International Association for the Study of Pain. Time to modify the WHO analgesic ladder? Pain Clinical Updates 2005；13：1-4

4 薬理学的知識

1 オピオイド

1. オピオイドとは何か―薬理学的特徴

1 オピオイドとは

オピオイド（opioid）とは，麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称である。

紀元前よりケシ未熟果から採取されたアヘン（opium）が鎮痛薬として用いられ，19 世紀初頭には，その主成分としてモルヒネが初のアルカロイドとして単離された。1970 年代には，オピオイドの作用点として受容体が存在することが証明され，初めて薬物受容体の概念として導入された。その後，内因性モルヒネ様物質の探索が行われ，エンケファリン，エンドルフィン，ダイノルフィン，最近ではエンドモルフィンなどが単離・同定された。1990 年代には，μ，δおよびκオピオイド受容体の遺伝子が単離精製（クローニング）され，その構造や機能が分子レベルから明らかにされている。

2 オピオイド受容体の構造と情報伝達（図 1）

μ，δおよびκオピオイド受容体は，すべて GTP 結合蛋白質（G 蛋白質）*1と共役する 7 回膜貫通型受容体（GPCR）である。これらオピオイド受容体タイプ間の相同性は高く（全体で約 60%），特に細胞膜貫通領域では非常に高い。いずれの受容体も基本的に Gi/o 蛋白質*2と関連しており，オピオイド受容体活性化により，さまざまな細胞内情報伝達系が影響を受けることにより，神経伝達物質の遊離や神経細胞体の興奮性が低下するために神経細胞の活動が抑制される（**図 1**）。

一方，近年，モルヒネによる鎮痛効果発現における興奮性神経伝達の関与も示され，下行性抑制系*3の直接的活性化や，細胞内情報伝達系を活性化することで鎮痛効果を発現していることも明らかにされている（**図 1**）。

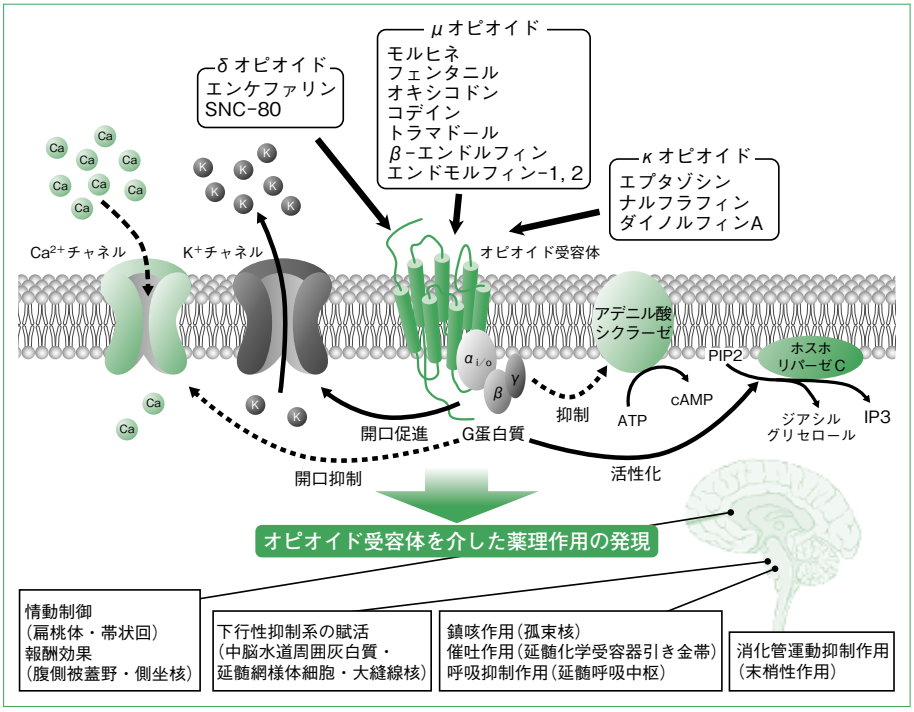
モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル，トラマドール（正確には代謝産物のモノ-*O*-脱メチル体，以下 M1）は，すべてμオピオイド受容体に対する親和性が高いものの，それぞれの薬物間において，認められる薬理作用に違いがあることが知られている（P43，Ⅱ-4-1-6 各オピオイドの薬理学的特徴の項参照）。これらの薬物間における薬理作用の違いに関しては，さまざまな見解がなされており，μオピオイド受容体はμ1 およびμ2 受容体，δオピオイド受容体はδ1 およびδ2 受容体，κオピオイド受容体はκ1，κ2，κ3 受容体などのサブタイプの存在が提唱されてきた。しかし，μ，δおよびκオピオイド受容体をコードする遺伝子はそれぞれ 1 種類しか存在しないため，スプライスバリアント*4依存性サブタイプやオピオイド受容体の多量体化*5に対する修飾の差異，あるいはオピオイド受容体に対する立体構造変形に基づいたリガンド*6依存性サブタイプなどの新しい仮説（ligand biased efficacy 仮説*7）

＊1：GTP 結合蛋白質（G 蛋白質）
GTP アーゼに属するグアニンヌクレオチド結合蛋白質の略称。膜受容体関連ヘテロ三量体 G 蛋白質と低分子量 G 蛋白質があるが，ここでは前者の三量体 G 蛋白質を指す。三量体 G 蛋白質はα，βおよびγサブユニットからなり，G 蛋白質共役型受容体が刺激されるとαサブユニットに結合している GDP と GTP の交換反応が起こり，GTP 結合型αサブユニットとβγサブユニットに解離する。これらのサブユニットは，それらの標的蛋白質・酵素を活性化し，シグナルを下流へと伝達する。

＊2：Gi/o 蛋白質
三量体 G 蛋白質はαサブユニットの機能および遺伝子の相違から，Gs，Gi，Go，Gq，Gt，Golf などのサブファミリーに分類されている。Gi はアデニル酸シクラーゼを抑制し，Go は神経組織に多く発現している。また，Gi/o 蛋白質から解離したβγサブユニットは，K^+チャネルの開口促進，Ca^{2+}チャネルの開口抑制といった細胞内応答を引き起こす。

＊3：下行性抑制系
脳から脊髄を下行し，痛覚情報の伝達を抑制する系。脳から脊髄へ神経伝達物質のノルアドレナリンとセロトニンが放出されて抑制する。

図 1　オピオイドリガンドとオピオイド受容体を介した細胞内情報伝達系



オピオイド受容体の細胞内情報伝達系はμ，δおよびκオピオイド受容体の間に大きな差は存在しないため，すべてのオピオイド受容体の細胞内情報伝達をまとめて記載した。なお，オピオイド受容体はすべて 7 回膜貫通型の G 蛋白質共役型受容体であり，その細胞内情報伝達系は G 蛋白質を介して進行する。図中の PIP2 はホスファチジルイノシトール二リン酸を，IP3 はイノシトール三リン酸を示す。また，各脳部位でのオピオイドによる薬理作用を図下にまとめた。

が提唱されている。

3 オピオイド受容体を介した薬理作用（図 1，表 1）

モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル，トラマドールなど多くのオピオイドによる鎮痛作用は，主にμオピオイド受容体を介して発現する。μオピオイド受容体を介した鎮痛作用は，脊髄における感覚神経による痛覚伝達の抑制や視床や大脳皮質知覚領域などの脳内痛覚情報伝導経路の興奮抑制といった上行性痛覚情報伝達の抑制に加え，中脳水道周囲灰白質，延髄網様体細胞および大縫線核に作用し，延髄―脊髄下行性ノルアドレナリンおよびセロトニン神経からなる下行性抑制系の賦活化などによる。また，オピオイド受容体は扁桃体や帯状回，腹側被蓋野，側坐核などの部位に高密度に存在していることから，情動制御にも深く関わっている。さらに，その他の中枢神経系作用として呼吸抑制作用（延髄呼吸中枢の直接抑制作用），鎮咳作用（孤束核咳中枢への知覚入力抑制），催吐作用〔延髄化学受容器引き金帯（chemoreceptor trigger zone；CTZ）への直接作用〕などが，末梢神経系への作用として消化管運動抑制作用（腸管膜神経叢でアセチルコリン遊離抑制）などが知られている。

δおよびκオピオイド受容体の活性化によっても，μオピオイド受容体の活性化と同様に鎮痛作用が認められる。しかし，μオピオイド受容体の活性化は多幸感（報

＊4：**スプライスバリアント**
RNA 前駆体中のイントロンを除去し，前後のエクソンを再結合する行程で生じる多様な mRNA により生成される蛋白質群。

＊5：**受容体の多量体化**
細胞膜に存在する受容体は，1 分子によっても，細胞外の刺激を受容し，その情報を細胞内へ伝達することが可能であるが，複数の分子が会合（多量体化）することで，異なった細胞内情報伝達分子が活性化されるため，多彩な情報伝達が可能になっている。

＊6：**リガンド**
受容体や酵素に結合し，生物活性を引き起こす物質。酵素に対する基質，補酵素，薬物（受容体作動薬や遮断薬），ホルモン，サイトカイン，神経伝達物質など。

＊7：**ligand biased efficacy 仮説**
薬物（リガンド）の結合する受容体が同一であっても，リガンドと受容体が形成する複合体の立体構造が異なるために，活性化される細胞内応答がリガンドに依存して異なるという仮説。

表 1　オピオイド受容体サブタイプの特徴とリガンド

受容体タイプ	μ オピオイド受容体	δ オピオイド受容体	κ オピオイド受容体
薬理作用			
鎮痛作用	＋＋	＋	＋＋
鎮静作用	＋＋	＋	＋＋
消化管運動抑制	＋＋	＋	＋
呼吸抑制	＋	－	－
咳嗽反射抑制	＋	－（悪化）	＋
情動性	＋	＋	－（嫌悪感）
徐脈	＋	－（頻脈）	＋
利尿作用	－（抗利尿）	－	＋
細胞内情報伝達	cAMP 産生↓・Ca^{2+} チャネル↓・K^+チャネル↑（Gi/oα 依存的）PLC 活性化・PKC 活性化（Gβγ 依存的）	cAMP 産生↓・Ca^{2+} チャネル↓・K^+チャネル↑（Gi/oα 依存的）PLC 活性化・PKC 活性化（Gβγ 依存的）	cAMP 産生↓・Ca^{2+} チャネル↓・K^+チャネル↑（Gi/oα 依存的）
主な発現部位	大脳皮質，線条体，視床，視床下部，中脳，橋-延髄（青斑核，孤束核），脊髄，一次感覚神経など	大脳皮質，線条体，側坐核，中脳など	線条体，側坐核，視床，視床下部，中脳，橋-延髄（青斑核，孤束核），脊髄など

酬効果*1）が生じるのに対して，κ オピオイド受容体では嫌悪感を引き起こし（中脳辺縁ドパミン神経前終末抑制によるドパミン遊離抑制），モルヒネなどによる精神依存*2を抑制する。また，δ およびκ オピオイド受容体の活性化による呼吸抑制作用は，μ オピオイド受容体によるものと比べ弱い。

（大澤匡弘，中川貴之，成田　年）

*1：**報酬効果**
脳内の報酬系（ドパミン神経系）が，欲求が満たされた時や報酬を得ることを期待して行動している時に活性化し，快の感覚（多幸感，陶酔感など）を与える効果。

*2：**精神依存**
次のうちいずれか 1 つを含む行動によって特徴づけられる一次性の慢性神経生物学的疾患。①自己制御できずに薬物を使用する，②症状（痛み）がないにもかかわらず強迫的に薬物を使用する，③有害な影響があるにもかかわらず持続して使用する，④薬物に対する強度の欲求がある。P67 参照。

2. 国内で利用可能なオピオイドとその特徴

1 製剤の特徴

2014 年 5 月現在，日本国内でがん疼痛に対して利用可能なオピオイド製剤の一覧を**表 2** に示す。

（栗山俊之，余宮きのみ）

表２　国内で利用可能なオピオイドとその特徴（1）

一般名	商品名	剤形・規格・濃度	投与経路（適応内）	投与間隔	放出機構	製剤としての T_{max} ＊1（h）（mean±SD）	製剤としての半減期（h）（mean±SD）	特　徴
モルヒネ硫酸塩	カディアン®	カプセル： 20 mg・30 mg・60 mg スティック粒： 30 mg・60 mg・120 mg	経口	24 時間毎	徐放性	7.3±0.8	9.2±0.9	pH 依存型の放出制御膜でコーティングされた直径 1.0〜1.7 mm の徐放性顆粒がカプセルまたはスティックに充填されている。
	ピーガード®	錠： 20 mg・30 mg・60 mg・120 mg	経口	24 時間毎	徐放性	6.3±4.1	21.6±5.9	モルヒネ硫酸塩に，放出制御膜として水溶性微粒子を分散させた水不溶性高分子がコーティングされている。消化管内で水溶性微粒子が速やかに溶解して多数の細孔を形成し，pH 非依存的に徐放性を示す。高脂肪食食後に投与すると C_{max} ＊2および AUC＊3が減少，T_{max}が遅延するが，食前 60 分投与であれば食事の影響は無視できるため，食間投与とされている。
	MSコンチン®	錠： 10 mg・30 mg・60 mg	経口	12 時間毎	徐放性	2.7±0.8	2.58±0.85	高級アルコールをコーティングしたモルヒネ粒子を圧縮した構造で，腸管内の水分により徐々に溶解される。
	MS ツワイスロン®	カプセル： 10 mg・30 mg・60 mg	経口	12 時間毎	徐放性	1.9±1.3	ND	直径 0.6〜1 mm の徐放性顆粒をカプセルに充填した製剤で，腸管内の水分により徐々に製剤中のモルヒネが溶解する。
	モルペス®	細粒： 2% （10 mg/0.5 g/包，バラ） 6% （30 mg/0.5 g/包，バラ）	経口	12 時間毎	徐放性	2.4〜2.8	6.9〜8.7	モルヒネを含む粒子に徐放性皮膜をコーティングし，その上から甘味料をコーティングした構造で，直径約 0.5 mm の細粒である。経管投与可。
モルヒネ塩酸塩	モルヒネ塩酸塩	末・錠： 10 mg	経口	4 時間毎（定期投与），1 時間（レスキュー薬）	速放性	0.5〜1.3	2.0〜3.0	定期投与またはレスキュー薬として使用する。
	オプソ®	内服液： 5 mg/2.5 mL/包 10 mg/5 mL/包	経口	4 時間毎（定期投与），1 時間（レスキュー薬）	速放性	0.5±0.2	2.9±1.1	モルヒネ経口投与開始時の用量調節および用量調節後の疼痛治療に使用でき，また，オピオイド徐放性製剤投与中のレスキュー薬としても使用する。
	パシーフ®	カプセル： 30 mg・60 mg・120 mg	経口	24 時間毎	徐放性	速放部：0.7〜0.9 徐放部：8.4〜9.8	11.3〜13.5	速放性細粒と徐放性細粒がカプセルに充填され，1 日 1 回投与で投与後早期から 24 時間安定した鎮痛効果を維持できるように設計された製剤である。
	アンペック®	坐剤： 10 mg・20 mg・30 mg	直腸内	6〜12 時間毎（定期投与），2 時間（レスキュー薬）	—	1.3〜1.5	4.2〜6.0	吸収が速やかで，投与後約 8 時間まで有効血中濃度が保たれる。
	モルヒネ塩酸塩 アンペック® プレペノン®	注： （モルヒネ，アンペック®） 10 mg/1 mL/A（1%） 50 mg/5 mL/A（1%） 200 mg/5 mL/A（4%） （プレペノン®） 50 mg/5 mL/本（1%） 100 mg/10 mL/本（1%）	（モルヒネ，アンペック®） 皮下 静脈内 硬膜外 クモ膜下 （プレペノン®） 皮下 静脈内	単回・持続	—	静脈内：<0.5	静脈内：2.0	プレペノン® はプレフィルドシリンジであり，注射剤調製や投与の簡便性・安全性を向上させた製剤である。輸液剤に配合して投与するか，シリンジポンプまたは携帯型ディスポーザブル注入ポンプを用いて投与する。

（つづく）

＊1：T_{max}（maximum drug concentration time）；最高血中濃度到達時間。薬物投与後，血中濃度が最大〔最高血中濃度（C_{max}）〕に到達するまでの時間。

＊2：C_{max}（maximum drug concentration）；最高（最大）血中濃度。薬物投与後の血中濃度の最大値。

＊3：AUC（area under the drug concentration time curve）；薬物血中濃度（時間）曲線下面積。薬物血中濃度を経時的に表した曲線グラフと時間軸（横軸）に囲まれた部分の面積。血中に取り込まれた薬の量（吸収率）の指標として用いる。

表２　国内で利用可能なオピオイドとその特徴（2）

一般名	商品名	剤形・規格・濃度	投与経路（適応内）	投与間隔	放出機構	製剤としての T_{max}（h）（mean±SD）	製剤としての半減期（h）（mean±SD）	特　徴
オキシコドン	オキシコンチン®	錠： 5 mg・10 mg・ 20 mg・40 mg	経口	12 時間毎	徐放性	4.0±2.5	9.2±2.6	アクリル酸系高分子膜と高級アルコール膜の二重構造で，腸管内の水分が浸透し，オキシコドンが徐々に小腸内へ放出される。マトリックス基剤（抜け殻）が糞便中に排泄される場合があるが，成分はすでに吸収されているため，臨床上問題はない。
	オキノーム®	散（0.5%）： 2.5 mg/0.5 g/包 5 mg/1 g/包 10 mg/1 g/包 20 mg/1 g/包	経口	6 時間毎（定期投与），1 時間毎（レスキュー薬）	速放性	1.7～1.9	4.5～6.0	オキシコドン経口製剤を用いる際の用量調節や，突出痛へのレスキュー薬として使用する。
	オキファスト®	注： 10 mg/1 mL/A 50 mg/5 mL/A	静脈内 皮下	単回・持続	—	急速単回静脈投与：0.083	持続静注 4.09±0.72	—
フェンタニル	デュロテップ® MT フェンタニル３日用	貼付剤： 2.1 mg（12.5 μg/h） 4.2 mg（25 μg/h） 8.4 mg（50 μg/h） 12.6 mg（75 μg/h） 16.8 mg（100 μg/h）	経皮	72 時間毎	徐放性	30～36	21～23	マトリックスタイプの経皮吸収型製剤である。他のオピオイド鎮痛薬から切り替えて使用する。含量が異なる５製剤（2.1 mg，4.2 mg，8.4 mg，12.6 mg，16.8 mg があり，単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。
	ワンデュロ®	貼付剤： 0.84 mg（0.3 mg/日） 1.7 mg（0.6 mg/日） 3.4 mg（1.2 mg/日） 5 mg（1.8 mg/日） 6.7 mg（2.4 mg/日）	経皮	24 時間毎	徐放性	18～26	20.0～22.4	72 時間毎の製剤と薬物動態が大きく変わらない。
	フェントス®	貼付剤： 1 mg・2 mg・4 mg・ 6 mg・8 mg	経皮	24 時間毎	徐放性	20.1±6.1	25.7～31.3	—
	イーフェン®	口腔粘膜吸収剤（バッカル錠）： 50 μg・100 μg 200 μg・400 μg 600 μg・800 μg	経口腔粘膜	1 回の突出痛に対して 30 分以上あけて 1 回のみ追加可能 4 時間以上あけて，1 日 4 回以下の使用にとどめる	速放性	0.59～0.67	3.37～10.49	上大臼歯の歯茎と頬との間に挟みこむようにおいて，溶解させる。定期的な強オピオイドの投与を受けている患者を対象とする。原則，モルヒネ経口換算 30 mg/日以上の投与を受けている患者を対象とする。それ未満の患者では慎重に適応を検討する。50 または 100 μg から開始する。1 回 800 μg 使用しても効果が不十分ない場合は他の方法への変更を検討する。
	アブストラル®	口腔粘膜吸収剤（舌下錠）： 100 μg・200 μg・ 400 μg	経口腔粘膜	1 回の突出痛に対して 30 分以上あけて 1 回のみ追加可能 2 時間以上あけて，1 日 4 回以下の使用にとどめる	速放性	0.5～1.0	5.02～13.5	舌下に溶かして口腔粘膜より吸収させる。定期的な強オピオイドの投与を受けている患者を対象とする。原則，モルヒネ経口換算 60mg/日以上の投与を受けている患者を対象とする。それ未満の患者では慎重に適応を検討する。定期投与量にかかわらず，100 μg から開始する。1 回 800 μg 使用しても効果が不十分な場合は他の方法への変更を検討する。
	フェンタニル	注： 0.1 mg/2 mL/A 0.25 mg/5 mL/A 0.5 mg/10 mL/A	静脈内 硬膜外 クモ膜下	静・硬：持続 クモ膜下：単回	—	静脈内：投与直後 硬膜外：＜0.2～0.5	静脈内：3.65±0.17	—

（つづく）

表２　国内で利用可能なオピオイドとその特徴（3）

一般名	商品名	剤形・規格・濃度	投与経路（適応内）	投与間隔	放出機構	製剤としての T_{max}（h）（mean±SD）	製剤としての半減期（h）（mean±SD）	特　徴
ペチジン	オピスタン®	末	経口	8 時間毎	速放性	2.0	3.5	—
	オピスタン® ペチロルファン®	注： 35 mg/1 mL/A 50 mg/1 mL/A	皮下 筋肉内 静脈内	3〜4 時間毎	—	筋肉内：約 1.0 静脈内：投与直後	筋肉内：3.3 静脈内：α；0.1，β；3.9	
コデイン	コデインリン酸塩	散： 10 mg/g（1%） 100 mg/g（10%） 錠： 5 mg・20 mg	経口	4〜6 時間毎（定期投与），1 時間毎（レスキュー薬）	速放性	0.8±0.2	2.2±0.2	コデインは体内でモルヒネに代謝されることにより鎮痛効果を発揮すると考えられている。
ジヒドロコデイン	ジヒドロコデインリン酸塩	末・散： 10 mg/g（1%） 100 mg/g（10%）	経口	4〜6 時間毎（定期投与），1 時間毎（レスキュー薬）	速放性	1.6〜1.8	3.3〜3.7	コデインに比べて鎮痛作用はほぼ同等。
トラマドール	トラマール®	カプセル： 25 mg・50 mg	経口	4〜6 時間毎	速放性	トラマドール：1.8±0.8 M1：2.2±1.0	トラマドール：6.06±1.58 M1：6.81±1.21	肝障害・腎障害患者では C_{max}，$AUC_{0\sim\infty}$，$T_{1/2}$が延長する。
	トラマール®	注： 100 mg/2 mL	筋肉内	4〜5 時間毎	—	ND	ND	オピオイド作用およびモノアミン増強作用により鎮痛効果を示す。CYP2D6 によって代謝される M1 が μ オピオイド受容体の親和性が高い。モノアミン再取り込み阻害作用は M1 よりトラマドールのほうが高い。
ブプレノルフィン	レペタン®	坐剤： 0.2 mg・0.4 mg	直腸内	8〜12 時間毎	—	1.0〜2.0	ND	麻薬拮抗性鎮痛薬＊4
		注： 0.2 mg/1 mL/A 0.3 mg/1.5 mL/A	筋肉内	6〜8 時間毎	—	＜0.08	2〜3	
ペンタゾシン	ソセゴン® ペンタジン®	錠： 25 mg	経口	3〜5 時間毎	速放性	2.0	1.6〜3.2	麻薬拮抗性鎮痛薬 錠剤には，不適切な使用法を防止するために麻薬拮抗薬であるナロキソン塩酸塩が添加されている。
		注： 15 mg/1 mL/A 30 mg/1 mL/A	皮下 筋肉内	3〜4 時間毎	—	筋注：0.2〜0.5	筋注：1.3〜2.0	
エプタゾシン	セダペイン®	注： 15 mg/1 mL/A	皮下 筋肉内	単回	—	皮下・筋注：0.4〜0.5	皮下・筋注：1.7〜1.8	麻薬拮抗性鎮痛薬
メサドン	メサペイン®	錠： 5 mg・10 mg	経口	8 時間毎	速放性	4.9±2.1	37.2±4.6	あるオピオイドに対する耐性を有していても，交差耐性が不完全な場合がある。換算比も一定したものがなく，過量投与に十分な注意が必要である。
タペンタドール	タペンタ®	錠： 25 mg・50 mg・100 mg	経口	12 時間毎	徐放性	5	5〜6	不正使用防止を目的にポリエチレンオキサイドが使用された錠剤（TRF）で，ハンマーを使用しても壊れない構造になっている。

＊4：**麻薬拮抗性鎮痛薬**；オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが，オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬。

3. 投与経路の変更

オピオイドの基本的な投与経路は経口だが，口内炎，嚥下困難，消化管閉塞，悪心・嘔吐などの原因から経口投与が継続できず，投与経路の変更が必要となる場合がある。代替経路としては直腸内投与，経皮投与，皮下・静脈内投与がある。注射の場合には一般的に持続投与が行われる。それぞれ使用できる薬物の種類，剤形に限りがあり，また投与経路による特徴も異なるので個々の患者にあわせて選択する。

1 経口投与

侵襲がなく，簡便で経済的であり，オピオイド投与では基本の投与経路とされる。内服した薬剤は腸管から吸収される際，腸管の酵素によってある程度代謝され，さらに肝臓での初回通過効果（肝初回通過効果*1）を受ける。そのために他の経路と比較すると投与量は多く必要で，モルヒネでは代謝産物〔モルヒネ-6-グルクロニド（M6G）*2，モルヒネ-3-グルクロニド（M3G）*3〕が多くなる。

口内炎，嚥下障害，消化管閉塞，悪心・嘔吐，せん妄などで投与継続が困難な場合は他の投与経路に変更する。

2 直腸内投与

投与は比較的簡便で，吸収も速やかであるが，投与に不快感を伴うため，長期的な使用は適さないことがある。

直腸炎，下痢，肛門・直腸に創部が存在する場合，重度の血小板減少・白血球減少時は投与を避ける。

人工肛門を造設している患者の場合，人工肛門からの投与は，その生体内利用率にばらつきがあると報告されており，長期的な使用は推奨されない。静脈叢が乏しいため吸収が悪く不安定で，薬剤が便と混じりやすく，排出の調節も困難なことなどが理由と考えられている。

3 経皮投与

24時間・72時間作用が持続するフェンタニル貼付剤が使用されている。この製剤での効果の発現は貼付開始後12～14時間後であり，貼付中止後（剥離後）16～24時間は鎮痛効果が持続するので，投与開始時間や中止時間に注意する。

迅速な投与量の変更が難しいため，原則として疼痛コントロールの安定している場合に使用する。突出痛に対しては他の投与経路でのオピオイド投与が必要となる。

貼付部位の皮膚の状態が悪い場合，発汗が多い場合は，吸収が安定しないため投与を避ける。また，貼付部位の温度上昇でフェンタニルの放出が増すため，発熱している患者や貼付部位の加温に注意する。

4 持続皮下注

持続静注と比べて侵襲が少なく，安全で簡便な投与経路である。投与量の変更が迅速に行えるので，疼痛コントロールの不安定な場合や，急速な用量の調整を必要とする場合に良い適応となる。皮下への投与速度の上限は一般的に1 mL/hとされている。レスキュー薬*4として早送りした場合にも，痛みを生じない流量での使用

＊1：肝初回通過効果
経口投与した薬物は小腸で吸収され，肝臓を経て全身を循環するが，この時，肝臓に存在する多くの酵素によって薬物が代謝されること。経口剤は肝初回通過効果が大きい。

＊2：モルヒネ-6-グルクロニド（M6G）
モルヒネの代謝産物の一つ。強力な鎮痛作用を有する。脳移行性がモルヒネよりも低く，ゆっくりと血液脳関門を通過するために作用持続時間が長い。

＊3：モルヒネ-3-グルクロニド（M3G）
モルヒネが肝臓で代謝されて生じる産物の一つ。鎮痛活性はないが，神経毒性を有しているとの報告もある。

＊4：レスキュー薬
疼痛時に臨時に追加する臨時追加投与薬。

を考慮し，皮下組織に刺激（痛みや壊死など）がある薬剤は避ける。

5 持続静注

確実・迅速な効果（最大効果は5〜15分）が得られる。他の経路では困難な大量のオピオイド投与も可能である。

持続皮下注ができない場合（針の刺入部に膿瘍，発赤，硬結ができる），凝固能の障害がある場合，すでに静脈ラインがある場合に適応となる。

6 筋肉内投与

吸収が不安定で，投与の際に痛みが強いため使用しない。皮下投与，持続皮下注・持続静注を用いる。

7 経口腔粘膜投与

フェンタニル口腔粘膜吸収剤が使用されている。本剤は突出痛に対するレスキュー薬として用いられる。経口投与に比べて吸収が速やかなのが特徴である。フェンタニルは経口投与を行うと生体内利用率*1が低下する。このため噛まずに口腔粘膜から吸収させる必要がある。

4. オピオイドスイッチング

1 オピオイドスイッチング

［定　義］　オピオイドスイッチングとは，オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できない時や，鎮痛効果が不十分な時に，投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することをいう。

オピオイドの投与経路の変更をオピオイドスイッチングに含む場合があるが，本ガイドラインでは薬物の変更のみをオピオイドスイッチングと定義する。

［適　応］　オピオイドスイッチングを行う適応は，下記のとおりである。

①副作用が強くオピオイドの投与の継続や増量が困難な場合

②鎮痛効果が不十分な場合

(1) 副作用が強くオピオイドの増量・継続が困難な場合

オピオイドスイッチングにより，現在投与中のオピオイドやその代謝物により引き起こされている副作用（せん妄，眠気，幻覚，悪心・嘔吐，便秘など）が改善することが知られている。高度な腎機能障害のある患者で，モルヒネを使用した場合，代謝産物であるM6G，M3Gの排泄が低下して蓄積し副作用が出現しやすい可能性があり，オキシコドン，フェンタニルへの変更が有効な場合がある。

(2) 鎮痛効果が不十分な場合

同じオピオイドを投与し続けた場合，耐性が生じて，一定量のオピオイドによって得られる鎮痛効果が減弱し，オピオイドを増量しても鎮痛効果が得られないことがある。オピオイドスイッチングを行うと鎮痛効果が適切に発揮され，疼痛治療に必要なオピオイドの投与量も減らすことができる場合がある。これは，異なるオピオイド間では交差耐性が不完全*2なためと考えられている。

＊1：生体内利用率
投与した薬物の何％が生体内（血中）に取り込まれ，無駄なく活用されるかという薬物の利用率（吸収率）。生物学的利用率，バイオアベイラビリティ（bioavailability）ともいう。

＊2：不完全な交差耐性
オピオイド間では，交差耐性が不完全である。
交差耐性というのはある生物が，1種類の薬物に対して耐性を獲得すると同時に，同じような構造をもつ別の種類の薬剤に対する耐性も獲得してしまうことをいう。異なるオピオイド間ではこの交差耐性が不完全であるため，使用していた1種類のオピオイドに対してある患者が耐性を獲得し，鎮痛効果が低下した場合でも，オピオイドの種類を変更することによって，鎮痛効果の回復を期待できると考えられる。
そのため，オピオイドスイッチングでは新たなオピオイドが，計算上等力価となる換算量よりも少量で有効なことがある。一方，過量投与となったり，すでに耐性ができていた眠気などの副作用が再出現することもある。

2 オピオイドスイッチングの実際

基本的な方法は以下に述べるとおりである。オピオイドスイッチングは患者の状態によって細やかな調整が必要であるため，十分な経験をもたない場合は，緩和ケアチームなどの専門家に相談することが望ましい。

①換算するオピオイドの，計算上等力価となる換算量を求める。換算表（**表 3**）に従い，現在のオピオイドと新しいオピオイドの 1 日投与量を計算する。現在のオピオイドの投与が比較的大量である場合は，一度に変更せず数回に分けてオピオイドスイッチングを行う。

②患者の状態にあわせて，目標とする換算量を設定する。計算上の換算量は「目安」であり，オピオイド間の不完全な交差耐性や，薬物に対する反応の個体差が大きいことから，実際には換算表どおりにならないことを考慮し，患者個人にあわせた投与量へ調整することが重要である。一般的に，疼痛コントロールは良好だが，副作用のためにオピオイドスイッチングを行う場合は，前述の不完全な交差耐性の存在により，計算上等力価となる量よりも少ない量で鎮痛が維持できる場合があるので注意を要する。また，患者の病状が悪い，高齢であるなどの場合も，少量からの変更が望ましい。

③鎮痛効果の発現時間，最大効果の時間，持続時間を考慮して，新しいオピオイドの投与開始時間，投与間隔を決定する。痛みの増強の可能性も考慮して，レスキュー薬の指示を行う。

④オピオイドスイッチング後の患者の痛みや副作用の増減を注意深く観察し，最適な投与量を決定する。

［注　意］

- オキシコドン，フェンタニルからモルヒネに変更する場合，腎機能障害のある患者では副作用を生じる場合があるため，少量から開始して十分に観察する。
- モルヒネからフェンタニルへの変更では腸蠕動の亢進が起こることが多いため，緩下薬の減量などが必要なことがある。

5. 換算表

換算比に関しては多くの報告がなされており，その数値にはばらつきがある。また，多くの報告は痛みの安定している患者での対モルヒネでの単回投与の結果に基づいた換算となっている。実際の診療では，痛みの不安定な患者での変更が多く，

表 3　換算表

投与経路	静脈内投与・皮下投与	経口投与	直腸内投与	経皮投与
モルヒネ	10～15 mg	30 mg	20 mg	
コデイン		200 mg		
トラマドール		150 mg		
オキシコドン	15 mg	20 mg		
フェンタニル	0.2～0.3 mg			※

モルヒネ経口 30 mg を基準とした場合に，計算上等力価となるオピオイドの換算量を示す。
※：フェンタニル貼付剤については添付文書の換算表を参照。12.5 μg/h に相当する。

換算表のみに頼った変更はするべきではない。換算表を目安に決定した変更後の投与量から，個々の患者の痛み，副作用を観察したうえできめ細かい調節をすることが必要である。

本ガイドラインでは標準的な換算の目安として，各種ガイドラインなどの換算表をもとに検討し，使用しやすいと思われる数値を示すこととした（**表 3**）。

（栗山俊之，余宮きのみ）

【参考文献】

1）National Comprehensive Cancer Network（Version 1. 2009）：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult cancer pain.
2）Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain；the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001；84：587-93
3）Fine PG, Portenoy RK. Establishing "best practices" for opioid rotation：conclusions of an expert panel. J Pain Symptom Manage. 2009；38：418-25

6. 各オピオイドの薬理学的特徴（表 4）

1 麻薬性鎮痛薬

1）コデイン

［作用機序］　コデインのオピオイド受容体に対する親和性は低く，その鎮痛効果はコデインの一部が *O*-脱メチル化されたモルヒネによるものである。

［吸収・代謝・排泄］　経口製剤は肝初回通過効果が少なく，約 0.8 時間で最高血中濃度に到達する。コデインのオピオイド受容体への親和性は低いが，コデインが肝臓で代謝されると，約 10％がチトクロム P450*の CYP2D6 によりモルヒネとなり，鎮痛効果をもたらす。日本人の約 20～40％は CYP2D6 活性が低く（poor metabolizer もしくは intermediate metabolizer），モルヒネが生成されにくいため，コデインの鎮痛効果は発揮されにくい（**表 5**）。

［特　徴］　コデインは鎮咳作用を有し，これはコデインそのものの作用である。

＊：**チトクロム P450**
ほとんどすべての生物に存在する酸化酵素。ヒトでは現在約 50 種が報告され，CYP3A4，CYP2A6（CYP＝cytochrome P450）などがある。肝臓に多く存在し，薬物代謝の主要な酵素。

表 4　各オピオイドのオピオイド受容体タイプに対する結合親和性（結合しやすさ）

オピオイド	μ 受容体	δ 受容体	κ 受容体
コデイン	＋		
トラマドール	＋※		
モルヒネ	＋＋＋		＋
オキシコドン	＋＋＋		
フェンタニル	＋＋＋		
メサドン	＋＋＋		
タペンタドール	＋		
ペンタゾシン	＋＋(P)	＋	＋＋
ブプレノルフィン	＋＋＋(P)	＋＋(P)	＋＋＋(P)

（P）は部分作動薬であることを示す。
※：トラマドール自体に結合親和性はなく，代謝物が部分作動薬として作用する。

表５　オピオイドの代謝

オピオイド	主な代謝部位	未変化体尿中排泄率（腎排泄率）	物質としての半減期	主な代謝経路	代謝物（鎮痛活性の有無）
コデイン	肝臓	約 3～16%	約 2.5～3.5 時間	CYP2D6	モルヒネ（有）
トラマドール	肝臓	約 30%	約 6 時間	CYP2D6	*O*-デスメチルトラマドール（有）
				CYP3A4	N-デスメチルトラマドール（無）
モルヒネ	肝臓	約 8～10%	約 2～4 時間	グルクロン酸抱合	M6G（有）
				グルクロン酸抱合	M3G※
オキシコドン	肝臓	約 5.5～19%	約 3.5～4 時間	CYP3A4	ノルオキシコドン（無）
				CYP2D6	オキシモルフォン（有）
フェンタニル	肝臓	約 10%	約 4 時間	CYP3A4	ノルフェンタニル（無）
メサドン	肝臓	約 21%	約 30～40 時間	CYP3A4, CYP2B6	EDDP（無）
タペンタドール	肝臓	約 3%	約 4～5 時間	グルクロン酸抱合	タペンタドール *O*-グルクロニド（無）
ペンタゾシン	肝臓	約 5～8%	約 2～3 時間	グルクロン酸抱合	ペンタゾシングルクロニド（無）
ブプレノルフィン	肝臓	約 1%	約 2 時間	CYP3A4	ノルブプレノルフィン（有：弱い）

※：鎮痛活性はないが神経毒性を有しているとの報告もある。

WHO の分類では弱オピオイドに分類され，中等度までの痛みの治療に使用され，モルヒネの 1/6～1/10 の鎮痛作用を有している。副作用として，主に悪心・嘔吐，便秘および眠気がある。

２）トラマドール

［作用機序］　トラマドールはコデイン類似の合成化合物であり，その鎮痛効果は，μオピオイド受容体に対する弱い親和性とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をあわせもつことで発揮されると考えられている。トラマドールの代謝物であるモノ-*O*-脱メチル体は，μオピオイド受容体に対して未変化体よりも高い親和性を有するため，トラマドールの鎮痛作用の一部に寄与すると考えられている。

［吸収・代謝・排泄］　トラマドール経口製剤の生体内利用率*は約 75%であり，中枢移行性も良好である。主に肝臓チトクロム P450 の CYP2D6 および CYP3A4 で代謝され，*O*-デスメチルトラマドールおよび N-デスメチルトラマドールに変換され，腎よりトラマドールとして約 30%，代謝物として約 60%が排泄される。*O*-デスメチルトラマドールは，μオピオイド受容体に作用しトラマドールの数倍の鎮痛効果

＊：生体内利用率
投与した薬物の何%が生体内（血中）に取り込まれ，無駄なく活用されるかという薬物の利用率（吸収率）。生物学的利用率，バイオアベイラビリティ（bioavailability）ともいう。

を発揮する（**表 5**）。

［特　徴］　トラマドールは，WHO 方式がん疼痛治療法の第二段階薬群に分類されている。作用発現時間および持続時間はモルヒネと同程度である。トラマドールはその作用機序から神経障害性疼痛に効果的であることが報告されている。便秘，悪心・嘔吐の発生頻度は低い。けいれん発作を引き起こすことがある。

3）モルヒネ

［作用機序］　代表的なオピオイドであるモルヒネは，μオピオイド受容体に対する選択性が比較的高く（δ，κオピオイド受容体よりも数倍～数十倍），その作用のほとんどがμオピオイド受容体を介して発現する。

［吸収・代謝・排泄］　経口投与されたモルヒネは，胃腸管から吸収される。速放性経口製剤は，約 0.5～1.3 時間で最高血中濃度に到達する。また，徐放性経口製剤は，約 1.9～7.3 時間で最高血中濃度に到達する。吸収されたモルヒネは肝初回通過効果により代謝され，生体内利用率は 19～47%（平均 25%）である。全身循環に到達したモルヒネは，グルクロン酸抱合により，約 44～55%がモルヒネ-3-グルクロニド（M3G）に，約 9～10%がモルヒネ-6-グルクロニド（M6G）に代謝され，8～10%が未変化体（モルヒネ）として尿中から排泄される。M6G および M3G は，ほとんど腎臓から排泄される（**表 5**）。

［特　徴］　モルヒネは，多くのがん疼痛緩和ガイドラインにおいて，豊富な使用経験などから第一選択薬として推奨されてきた。また，経口や静脈内，直腸内，皮下，硬膜外，クモ膜下腔内へ投与できる。モルヒネの代謝物である M6G は強力な鎮痛作用を有しており，また，脳移行性がモルヒネよりも低く，ゆっくりと血液脳関門を通過するために，作用持続時間が長い。一方，もう一つの代謝物である M3G は，オピオイド受容体に対してほとんど親和性をもたず，鎮痛作用は示さないが，がん疼痛患者へモルヒネを大量投与した際に認められる痛覚過敏*1やアロディニア*2の発現に関与している可能性が示唆されている。主な副作用として，悪心・嘔吐，便秘および眠気がある。

4）オキシコドン

［作用機序］　オキシコドンは，半合成テバイン誘導体であり，強オピオイドに分類される。その薬理作用は主にμオピオイド受容体を介して発現する。

［吸収・代謝・排泄］　速放性経口製剤は約 1.7～1.9 時間で最高血中濃度に到達する。また，徐放性経口製剤は約 4.0 時間で最高血中濃度に到達する。経口オキシコドンの生体内利用率は約 60%（50～87%）である。チトクロム P450 の CYP2D6 および CYP3A4 により，ノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに代謝される。ノルオキシコドンは，主代謝物であるが，非活性代謝物である。また，オキシモルフォンは鎮痛活性を示すが，その AUC*3〔薬物血中濃度（時間）曲線下面積〕は，オキシコドン AUC の約 1.4%とごく微量である。オキシコドンはほとんどが肝臓で代謝されるが，約 5.5～19%が未変化体として尿中から排泄される（**表 5**）。

［特　徴］　オキシコドンは，経口，静脈内および皮下へ投与することができる。また，静脈内投与におけるモルヒネとオキシコドンの鎮痛力価の比は約 2：3 である。経口投与時は，オキシコドンの生体内利用率がモルヒネの約 2 倍であるため，モル

＊1：痛覚過敏（hyperalgesia）
痛覚に対する感受性が亢進した状態。通常では痛みを感じない程度の痛みの刺激に対して痛みを感じること。
（参考）**痛覚鈍麻（hypoalgesia）**
痛覚に対する感受性が低下した状態。通常では痛みを生じる刺激に対して痛みを感じない・感じにくいこと。

＊2：アロディニア（allodynia）
通常では痛みを起こさない刺激（「触る」など）によって引き起こされる痛み。異痛（症）と訳される場合があるが，本ガイドラインでは，アロディニアと表現した。

＊3：AUC（area under the drug concentration time curve）
薬物血中濃度（時間）曲線下面積。薬物血中濃度を経時的に表した曲線グラフと時間軸（横軸）に囲まれた部分の面積。血中に取り込まれた薬の量（吸収率）の指標として用いる。

ヒネとオキシコドンの鎮痛力価の比は約 3：2 となる。主な副作用として，悪心・嘔吐，便秘および眠気があり，モルヒネとほぼ同等である。

5）フェンタニル

[作用機序]　フェンタニルは，フェニルピペリジン関連の合成オピオイドであり，麻酔補助薬として使用されてきた。μオピオイド受容体に対する選択性が非常に高く，完全作動薬として作用する。フェンタニルの鎮痛効果は，モルヒネと類似しており，静脈内投与した場合，フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネの約 50～100 倍である。

[吸収・代謝・排泄]　経皮吸収型製剤（フェンタニル貼付剤）の生体内利用率は計算上 57～146％（平均 92％）である。初回貼付後 1～2 時間で血中にフェンタニルは検出され，17～48 時間で最高血中濃度に到達する。貼付 2 回目以降に定常状態に到達する。また，経口腔粘膜吸収型製剤（フェンタニル口腔粘膜吸収剤）は，オピオイド速放性経口製剤に比べ吸収が早い。フェンタニルはほとんどが肝臓で代謝され，主にチトクロム P450の CYP3A4 により，ノルフェンタニルに代謝される。ノルフェンタニルは非活性代謝物である。フェンタニルは脂溶性が高く，血液脳関門を速やかに移行する（**表 5**）。

[特　徴]　フェンタニルは，経皮，経口腔粘膜，静脈内，皮下，硬膜外，クモ膜下腔内へ投与することができる。静脈内投与したフェンタニルが最大鎮痛効果に達する時間は約 5 分とモルヒネや他のオピオイドと比較して速効性がある。脂溶性が高く比較的分子量が小さいため，皮膚吸収が良好であり，貼付剤としても使用されている。また，口腔粘膜吸収剤はオピオイド速放性経口製剤より吸収が早いため，より即効性がある。副作用として，モルヒネと同様に，悪心・嘔吐があるが，便秘および眠気は比較的少ない。

6）メサドン※

※：本邦で 2012 年 9 月に製造承認され，2013 年 3 月から発売されたメサドンは，他の強オピオイドで治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛効果が期待される。しかし，調節の難しさなどからその使用に際しては，医師はがん疼痛の管理に精通しているだけではなく製造販売業者の提供する講習を受講すること，薬剤師は講習を受講した医師であることを確認することなどが通達で示されている。

[作用機序]　メサドンは，合成ジフェニルヘプタン誘導体であり，その鎮痛効果は，μオピオイド受容体に対する親和性と NMDA 受容体拮抗作用により発揮すると考えられる。

[吸収・代謝・排泄]　メサドン経口製剤の生体内利用率は約 85％で，中枢移行性も良好である。薬効発現時間は約 30 分と比較的早い。また，作用持続時間は単回投与で 4～5 時間，反復投与で 8～12 時間程度である。主に肝臓チトクロム P450 の CYP3A4 および CYP2B6 で代謝され，EDDP（2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine）に変換される。代謝物には活性はない。メサドンはほとんど肝臓で代謝されるが，約 21％が未変化体として尿中から排泄される。

[特　徴]　メサドンは光学異性体を有し，μ受容体の結合親和性は *d* 体よりも *l* 体で約 10 倍高い。NMDA 受容体阻害作用は *d* 体と *l* 体でほぼ同等である。消失半減期が約 30～40 時間と長いため，投与後徐々に血中濃度は上昇し，定常状態に達するまでに約 1 週間を要する。また，アルカリ尿でメサドンの腎排泄が遅延したり，自己酵素誘導を起こすことも報告され，血中濃度を予測することは困難である。副作用として，QT 延長および呼吸抑制の報告が多く，その使用にあたっては十分な注意が必要である。

7）タペンタドール

[作用機序]　タペンタドールの鎮痛作用は，主としてオピオイドμ受容体作動作用および脊髄後角におけるノルアドレナリン再取り込み阻害作用に基づくと考えられている。

[吸収，代謝，排泄]　徐放性経口製剤の生体内利用率は約32%である。血漿蛋白結合率は約20%であり，消失半減期は約4〜5時間である。肝臓で主にグルクロン酸抱合により代謝され，活性のないタペンタドール-*O*-グルクロニドとなる。タペンタドールは肝臓で代謝された後，ほとんどが尿中に排泄され，約3%が未変化体である。

[特　徴]　徐放性経口製剤はTRF（Tamper Resistant Formulation：改変防止製剤）で非常に硬く，機械的（噛む，すりつぶす）および化学的（水やその他の溶媒溶かす）に改ざんすることができないため，薬物乱用を防止することができる。等鎮痛用量比はタペンタドール経口：モルヒネ経口：オキシコドン経口＝100：30：20（mg/日）である。

2　麻薬拮抗性鎮痛薬

オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが，オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬。

1）ペンタゾシン

[作用機序]　ペンタゾシンはκオピオイド受容体に対して作動薬として作用し，μオピオイド受容体に対しては拮抗薬*1もしくは部分作動薬*2として作用する。ペンタゾシンは鎮痛，鎮静，呼吸抑制を含めモルヒネなどのオピオイドとほぼ類似する作用を示す。その鎮痛作用は主にκオピオイド受容体を介して発現するが，一部μオピオイド受容体も介している。また，鎮痛作用の天井効果*3を有する。

[吸収・代謝・排泄]　経口製剤は約2.0時間で最高血中濃度に到達する。未変化体で腎より排泄されるペンタゾシンは5〜8%であるため，ほとんどが肝臓で代謝され，主な代謝経路はグルクロン酸との抱合である。代謝物には活性は存在しない（**表5**）。

[特　徴]　モルヒネを長期間投与されている患者に対して，ペンタゾシンを投与するとμオピオイド受容体拮抗作用により離脱症候*4や鎮痛効果低下を引き起こす可能性がある。嘔吐はモルヒネほどみられないが，不安，幻覚などの精神症状が発現することがある。

2）ブプレノルフィン

[作用機序]　ブプレノルフィンはμオピオイド受容体に対して作動薬として作用し，κオピオイド受容体に対しては拮抗作用を示す。モルヒネより25〜50倍強い効力をもち，モルヒネと類似する作用を示すが，天井効果を有する。ブプレノルフィンは，オピオイド受容体に対して親和性が高く，かつ高い脂溶性をもつため，受容体からの解離が緩やかであり，長時間の作用（約6〜9時間）を示す。

[吸収・代謝・排泄]　坐剤は約1.0〜2.0時間で最高血中濃度に到達する。ブプレノルフィンは主に肝臓で代謝され，チトクロムP450のCYP3A4によりノルブプレノルフィンに代謝される（**表5**）。

＊1：拮抗薬
受容体に作用して，他の生体内物質などが受容体に結合することを妨げる薬物。拮抗薬自体は受容体を活性化する作用をもたず，生体応答を起こさない。遮断薬，アンタゴニストともいう。

＊2：部分作動薬
受容体と結合して，受容体を活性状態にする薬剤を作動薬（アゴニスト）といい，このうち受容体に結合するが，100%の活性化を引き起こさない薬。

＊3：天井効果（ceiling effect）
ある程度の量以上，投与量を増やしても鎮痛効果が頭打ちになること。有効限界ともいう。

＊4：離脱症候・離脱症候群
臨床では薬物の突然の休薬による身体症状を離脱症候群（withdrawal syndrome）と表現することが一般的である。退薬症状，退薬徴候ともいわれるが，本ガイドラインにおいては，ガイドラインを使用する医療従事者の混乱を避けるため，本文を通して離脱症候・離脱症候群に統一して使用する。

［特　徴］　ブプレノルフィンは直腸内，静脈内，皮下へ投与することができる。注射において 2 mg/日で天井効果がみられるため，強オピオイドに変更する必要がある。ブプレノルフィンは，μオピオイド受容体に対する親和性がモルヒネよりも強いため，大量にモルヒネを投与している患者にブプレノルフィンを投与すると，μオピオイド受容体に結合できるモルヒネと競合するために，総合的に鎮痛効果が弱まる可能性がある。主な副作用として，悪心・嘔吐，便秘および眠気がある。

7. 特殊な病態でのオピオイドの選択

1 腎機能障害

モルヒネは，肝臓で主にグルクロン酸抱合され，M3G と M6G に変換される。M6G は鎮痛および鎮静作用を示すことが知られている。M3G と M6G はほとんど腎から排泄されるため，腎機能障害患者にモルヒネを使用すると M3G および M6G が蓄積し，鎮静などの副作用への対処が困難になる。そのため，腎機能障害患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。特に，高度な腎機能障害を有する患者ではモルヒネを使用すべきではない。

同様にコデインは 10％程度がモルヒネに変換され，さらに M3G および M6G に変換されるため，腎機能障害患者にコデインを使用しないことが望ましい。使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

オキシコドンは，肝臓で代謝され主にノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに変換される。オキシモルフォンは鎮痛活性を有するがごく少量しか生成されない。また，使用する際は十分に注意して慎重な観察が必要である。

フェンタニルは，肝臓で主に非活性代謝物であるノルフェンタニルに変換される。臨床経験から比較的安全に腎機能障害患者に使用できるが，血中濃度が上昇するため減量して使用する。長期間に及ぶ際は効果および副作用を注意深く観察する必要がある。

メサドンは，肝臓で主に非活性代謝物である EDDP に変換される。比較的安全に使用できるが，腎排泄が約 20％あり血中濃度が上昇すると考えられるため減量して使用する。使用する際は十分に注意して慎重な観察が必要である。

2 透　析

モルヒネおよびその代謝物である M3G，M6G は，血液透析時に血液中から一部除去されるが，血液透析後に中枢神経系と血漿との間で再び平衡状態となる。そのため，非透析時には M3G および M6G が蓄積する。また，血液透析による一時的な血中濃度低下により，透析中あるいは透析後にオピオイドの追加投与が必要になる可能性がある。したがって，透析患者にはモルヒネを使用しないほうが望ましい。

同様にコデインは前述の理由で，透析患者にコデインを使用しないほうが望ましいが，使用する際は減量あるいは投与間隔を延長する。

オキシコドンは血液透析時のデータが乏しい。使用する場合は減量あるいは投与間隔を延長する必要がある。また，モルヒネ同様に蛋白結合率が低いため血液中から一部除去され，一時的な血中濃度低下により，透析中あるいは透析後にオピオイドの追加投与が必要になる可能性がある。

フェンタニルは，投与量の調節なしに比較的安全に透析患者に使用できる。蛋白結合率*1が高く透析膜に吸着することがあるため，疼痛の緩和が困難になる場合はオピオイドスイッチングを検討する。また，長期間に及ぶ際は注意深く患者を観察する必要がある。

メサドンは，分布容積が大きく，蛋白結合率が高いため，透析で除去されにくいと考えられる。メサドンは代謝物に活性がなく，透析中もほとんど除去されないので透析患者にも比較的安全に使用できる。使用する際は十分に注意して慎重な観察が必要である。

3 肝機能障害

モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル，コデイン，メサドンはほとんどが肝臓で代謝されるため，肝障害時には代謝能が減少する。したがって，肝機能障害時には投与量の減量あるいは投与間隔を延長して，薬物の蓄積を防止する必要がある。

（国分秀也）

【参考文献】

1）Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symtom Manage 2004；28：497–504
2）Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, et al. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis：recommendations for practice. J Pain Palliat Care Pharmacother 2007；21：5–16
3）Frampton JE. Tapentadol immediate release：a review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. Drugs 2010；70：1719–43

8. オピオイドによる副作用と対策―消化器系の副作用と対策

モルヒネをはじめとするオピオイドによる消化器系の主要な副作用は，悪心・嘔吐と便秘である。

1 悪心・嘔吐

- 悪心・嘔吐は，オピオイドがCTZ（chemoreceptor trigger zone：化学受容器引き金帯）に豊富に発現しているμ受容体を刺激することにより起こる。活性化されたμ受容体がこの部位でのドパミン*2遊離を引き起こし，ドパミンD_2受容体*3が活性化され，その結果，嘔吐中枢（vomiting center；VC）が刺激されることによる。また，前庭器に発現しているμ受容体を刺激することによりヒスタミン遊離が起き，遊離されたヒスタミンがCTZおよびVCを刺激することでも起こる。さらには，消化管において，消化管蠕動運動が抑制され胃内容物の停滞が起こることにより，求心性にシグナルが伝わりCTZおよびVCが刺激されることでも起こる（**図2**）。
- 悪心・嘔吐はオピオイドの投与初期にしばしばみられる副作用である。
- 通常はオピオイド投与初期，あるいは増量時に起こることが多く，数日以内に耐性*4を生じ，症状が治まってくることが多い。
- 患者にとって悪心・嘔吐は最も不快な症状の一つであり，服薬アドヒアランス*5を損なうことにつながることも多いため，積極的な対策が必要である。

＊1：蛋白結合率
血漿蛋白と結合している薬物を結合型薬物，結合していない薬物を遊離型薬物という。蛋白結合率とは総薬物量に対する結合型の割合のこと。結合型は生体膜を通過できないため，薬効は遊離型の総量により左右される。

＊2：ドパミン
脳内に存在する神経伝達物質の一つで，快の感情，運動調節，ホルモン調節，学習などに関わる。アドレナリン・ノルアドレナリンの前駆体。

＊3：ドパミンD_2受容体
現在，5つが知られているドパミンの受容体の一つ。脳内の嘔吐中枢や，胃腸の運動をコントロールする神経（副交感神経）に存在する。単にD_2受容体とも呼ばれる。

＊4：耐性
初期に投与されていた薬物の用量で得られていた薬理学的効果が時間経過とともに減退し，同じ効果を得るためにより多くの用量が必要になる，身体の薬物に対する生理的順応状態である。P69参照。

＊5：アドヒアランス
患者が主体となって治療方針の決定に参加し，その決定に従って治療を受けること。従来使われてきたコンプライアンス（遵守）よりも医療の主体を患者側に置いた考え方。

図２　オピオイドによる嘔吐の機序

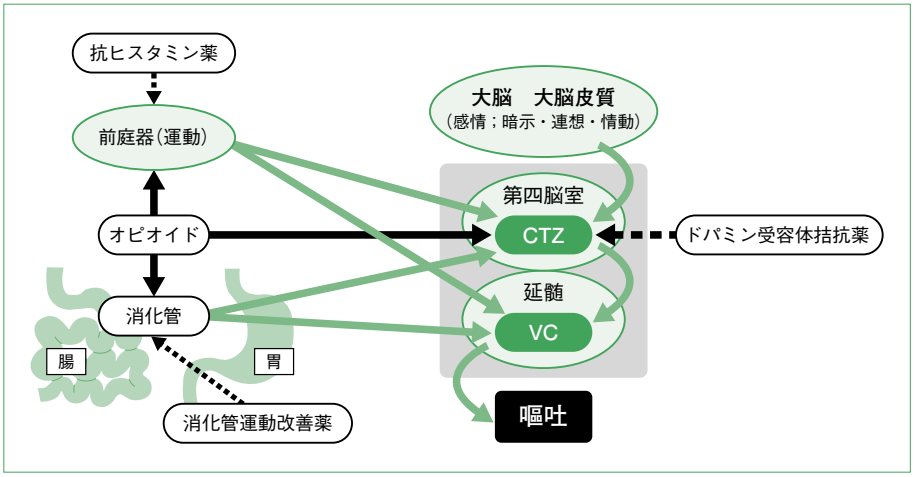


表６　オピオイドによる悪心・嘔吐の予防と治療薬一覧

主な作用部位	薬剤名	剤　形	１回投与量
CTZ （ドパミン受容体拮抗薬）	プロクロルペラジン	錠	5 mg
		注	5 mg
	ハロペリドール	錠	0.75 mg
		注	2.5～10 mg
前庭器 （抗ヒスタミン薬）	ジフェンヒドラミン/ジプロフィリン	錠	40 mg/26 mg※
		注	2.5～5 mg
	クロルフェニラミンマレイン酸塩	錠	2 mg
		注	5 mg
消化管 （消化管運動亢進薬）	メトクロプラミド	錠	5～10 mg
		注	10 mg
	ドンペリドン	錠	5～10 mg
		坐薬	60 mg
CTZ・VC など （非定型抗精神病薬）	オランザピン	錠	2.5 mg
	リスペリドン	錠	0.5 mg
		液	0.5 mg

※：トラベルミン® として。

[対　策]（表６）（副作用対策は P181，Ⅲ-2-1 悪心・嘔吐の項参照）

- 抗ドパミン作用をもつ薬物（プロクロルペラジン，ハロペリドールなど）が用いられる。悪心・嘔吐が体動時に起こる場合やめまいを伴う場合はヒスタミン遊離を介した機序が考えられるため，抗ヒスタミン薬の投与を行う。食後に出現する悪心・嘔吐など胃内容物貯留・腸管運動抑制が原因と考えられる場合は，消化管運動亢進作用をもつメトクロプラミド，ドンペリドンなどを投与する。
- オピオイドスイッチングを行うことでも軽快することがある。オピオイド経口剤から貼付剤や注射剤に投与経路を変えることでも軽快することがある。

表 7　オピオイドの副作用による便秘の治療薬一覧

分　類		薬剤名	1 日用法・用量
浸透圧性下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム	1,000〜2,000 mg（分 2〜3）
	糖類下剤	ラクツロース	10〜60 mL（分 2〜3）
大腸刺激性下剤		センナ	1〜3 g（分 2〜3）
		センノシド	12〜48 mg （就寝前または起床時と就寝前）
		ピコスルファートナトリウム	5〜30 滴/2〜6 錠（分 2〜3）
		ビサコジル	10 mg/回，1 日 1〜2 回（頓用）
浣腸		グリセリン	10〜150 mL/回
Cl^-チャネル アクチベーター		ルビプロストン	48 μg（分 2）

- 第一選択の制吐薬が無効の場合は，非定型抗精神病薬*（オランザピン，リスペリドンなど）の投与で軽快することがある。

2 便　秘

- 便秘はオピオイドを投与された患者に高頻度に起こり，耐性形成はほとんど起こらないため下剤を継続的に投与するなどの対策が必要になる。
- オピオイドは，各種臓器からの消化酵素の分泌を抑制し，消化管の蠕動運動も抑制するため，食物消化が遅滞し，腸管での食物通過時間は延長する。さらに食物が大腸で長時間とどまるなかで，水分吸収は一段と進むため便は固くなる結果，便秘が起こる。また，肛門括約筋の緊張も高まるため，排便しにくい状況となる。

[対　策]（**表 7**）（副作用対策は P190，Ⅲ-2-2 便秘の項参照）

- オピオイド処方時には便秘が高頻度に認められることを想定し，下剤を投与するなどの予防的対応が必要となる。
- 患者の便の形状，排便回数，食事の状態などをきめ細かくチェックしながら，個人にあった下剤の投与を行う。
- 下剤として，便を軟らかくする浸透圧性下剤（酸化マグネシウム，ラクツロース），腸蠕動運動を促進させる大腸刺激性下剤（ピコスルファート，センノシド）が有効である。
- ルビプロストンは，小腸上皮細胞に存在する Cl^-チャネルを活性化することにより，腸管内への水分分泌を促進して便を軟らかくし，腸管内輸送を高めて排便を促進する。本邦での適応は慢性便秘症（器質的疾患による便秘症を除く）であるが，米国では慢性非がん疼痛患者のオピオイド誘発性腸機能障害の治療薬として承認されている。
- 症状改善には，可能なら水分摂取，運動，食物繊維の摂取も有用である。
- 状態に応じて浣腸や摘便なども行う。
- オピオイド製剤をモルヒネやオキシコドンからフェンタニル製剤に変更することで軽快することがある。

（小宮幸子，加賀谷肇）

＊：**非定型抗精神病薬**
1980 年代後半より導入された新規抗精神病薬。従来の抗精神病薬と比較して，ドパミン D_2受容体以外の神経伝達物質受容体に対しても選択的に作用し，錐体外路症状を中心とした中枢神経に対する副作用が少ない。
（参考）**定型抗精神病薬**
ドパミン D_2受容体に対して高い親和性をもつ拮抗薬であり，ハロペリドールやクロルプロマジンなどに代表される抗精神病薬。

【参考文献】

1）Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. Clin J Pain 2012；28：373-81

9. オピオイドによる副作用と対策―その他の副作用と対策

1 眠　気

- オピオイドによる眠気は投与開始初期や増量時に出現することが多いが，耐性が速やかに生じ，数日以内に自然に軽減ないし消失することが多い。
- 相互作用を含む他の薬物，感染症，肝・腎機能障害，中枢神経系の病変，高カルシウム血症など，他の原因を除外する必要がある。
- モルヒネの場合は腎機能低下による M6G の蓄積が原因となることがある。

[対　策]

- 痛みがなく強度の眠気がある場合は，オピオイドを減量する。眠気のためにオピオイドの増量が困難な場合は，オピオイドスイッチングを検討する。

2 せん妄・幻覚

- がん患者においては，さまざまな要因でせん妄*1などの認知機能障害が出現するといわれており，原因を鑑別する必要がある。
- オピオイドによる幻覚，せん妄は投与開始初期や増量時に出現することが多い。
- オピオイド以外の原因薬剤としてベンゾジアゼピン系抗不安薬，抗コリン薬*2などには特に注意が必要である。
- オピオイドを含む薬剤性のせん妄は，原因薬剤の投与中止により数日から 1 週間で改善する場合が多い。
- 非薬剤性の要因として，電解質異常，中枢神経系の病変，感染症，肝・腎機能障害，低酸素症などが関与していることがある。

[対　策]

- オピオイドが原因薬剤である可能性が疑われる場合は，オピオイドの減量やオピオイドスイッチングを検討する。
- 薬物療法としてブチロフェノン系抗精神病薬*3（ハロペリドールなど），非定型抗精神病薬（クエチアピン，オランザピンなど）の投与を検討する。
- せん妄を生じている患者が安心できる環境の調整を行う。

3 呼吸抑制

- オピオイドによる呼吸抑制は，用量依存的な延髄の呼吸中枢への直接の作用によるもので，二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応が低下し，呼吸回数の減少が認められる。
- 一般的にはがん疼痛の治療を目的としてオピオイドを適切に投与する限り，呼吸数は低下しないか，または呼吸数が低下しても 1 回換気量が増加するので低酸素血症になることはまれである。ただし，急速静注などの投与法で血中濃度を急激に上昇させた場合や疼痛治療に必要な量を大きく上回る過量投与を行った場合に

＊1：せん妄
周囲を認識する意識の清明度が低下し，記憶力，見当識障害，言語能力の障害などの認知機能障害が起こる状態。通常，数時間から数日の短期間に発現し，日内変動が大きい。

＊2：抗コリン薬
アセチルコリンがアセチルコリン受容体に結合するのを阻害する薬剤で，副交感神経を抑制する。作用が強い薬剤ではせん妄や幻覚などが現れやすい。

＊3：ブチロフェノン系抗精神病薬
強力なドパミン D_2受容体阻害作用をもつ，定型抗精神病薬の一系列。代表的な薬剤としてハロペリドールなど。

は起こりうる副作用である。したがって，過量投与とならないように，効果と副作用を確認しながら増量を行う必要がある。またモルヒネ投与中，急激に腎機能が低下すると，M6G の蓄積により呼吸抑制を生じる可能性がある。

- 痛みそのものがオピオイドの呼吸抑制と拮抗するとされており，外科治療や神経ブロックなどにより痛みが大幅に減少あるいは消失した場合には，相対的にオピオイドの過量投与の状態が生じ，呼吸抑制が発現する場合がある。
- 呼吸抑制が生じる前には眠気を生じるため，眠気を観察し，眠気が生じた段階で鎮痛手段の見直しと評価を行うことが重要である。
- オピオイドは，重篤な呼吸抑制のある患者や，気管支喘息発作中の患者への投与について，製剤によって禁忌か慎重投与となっている。

[対　策]

- 酸素投与，患者の覚醒と呼吸を促す。
- 重篤な場合には，薬物療法としてオピオイド拮抗薬であるナロキソンを使用する。ナロキソンはオピオイドに比べ半減期が短く，作用持続時間は約 30 分である。そのため，症状の再燃にあわせて 30～60 分毎に複数回投与する必要がある。ナロキソンにより痛みの悪化，興奮，せん妄を生じることがあるため，少量ずつ（1 回量として 0.04～0.08 mg）使用する。

4 口内乾燥

- オピオイドは，用量依存的に外分泌腺における分泌を抑制する。
- 進行がん患者の口内乾燥の発生頻度は 30～97％とされる。その背景として，①唾液分泌の減少（頭頸部への放射線照射，三環系抗うつ薬，抗コリン薬など），②口腔粘膜の障害（化学療法や放射線治療による口内炎，口腔カンジダ症），③脱水などが考えられる。

[対　策]

- 可能であれば投与量の減量，口内乾燥を生じる薬物の変更を行う。
- 頻回に水分や氷を摂取する，部屋を加湿するなど水分と湿度の補給を行い，人工唾液や口腔内保湿剤を使用する。
- 唾液分泌能が残っている場合，キシリトールガムを噛むなど，唾液腺の分泌促進を試みる。

5 瘙痒感

- オピオイドの硬膜外投与やクモ膜下投与では，他の投与経路に比して瘙痒感が高率に認められる。この反応では脊髄後角のオピオイド受容体を介した機序が考えられている。

[対　策]

- 第一世代の抗ヒスタミン薬の投与が一般的に行われているが，無効であることが多い。
- オンダンセトロンなど 5-HT_3受容体拮抗薬が有効な場合がある。
- 外用剤としては亜鉛華軟膏，サリチル酸軟膏や 0.25～2％のメントールの混合製剤が有用とされている。
- 擦過による皮膚障害が強い場合は，弱～中等度のコルチコステロイド外用剤の使

用も考慮する。強コルチコステロイド外用剤の長期投与は，皮膚の萎縮や二次感染を生じることがあるため，短期の使用にとどめるべきである。
- 二次的な感染を最小限にするために，爪を短く切った手で軽くこする，手袋を着用するなど，日常行動の教育も重要である。
- 症状の改善がみられない場合はオピオイドスイッチングを検討する。

6 排尿障害

- オピオイドの投与により尿管の緊張や収縮を増加させることがある。
- オピオイドは排尿反射を抑制し，外尿道括約筋の収縮および膀胱容量をともに増加させる。
- 排尿障害は高齢の男性に多く認められ，前立腺肥大症の患者では尿閉に至る場合もあり注意が必要である。

[対　策]

- 薬物療法として排尿筋の収縮を高めるコリン作動薬や，括約筋を弛緩させる α_1受容体遮断薬*1の投与が行われることがある。

7 ミオクローヌス

- オピオイド投与時にミオクローヌス*2が発現することがある。
- ミオクローヌスとは，1つあるいは複数の筋肉が短時間であるが不随意に収縮するものである（四肢がピクッとするなど）。
- モルヒネの場合，神経毒性のある代謝物の蓄積が要因の一つと考えられている。

[対　策]

- 薬物療法としてはクロナゼパム，ミダゾラムなどが有効な場合がある。
- オピオイドスイッチングを検討する。

8 痛覚過敏（hyperalgesia）

- 痛覚過敏（hyperalgesia）とは，通常痛みを感じる刺激によって誘発される反応が，通常よりも強くなった状態のことをいう（P20，Ⅱ-1-1-3 神経障害性疼痛の項参照）。
- 大量のオピオイドを硬膜外投与することにより，まれに生じることがあるといわれている。
- 原因として，オピオイド代謝物などの関与が考えられている。
- オピオイドが原因の痛覚過敏の状態ではオピオイドを増量すると痛みが悪化する。
- オピオイドの増量に伴い急激に痛みが増強する場合は痛覚過敏の可能性を考慮する。

[対　策]

- オピオイドの減量または中止，オピオイド以外の鎮痛薬，オピオイドスイッチングを検討する。

9 心血管系の副作用

- メサドンを使用することにより，QT 延長や心室頻拍（Torsades de pointes を含む）が発現することがある。

＊1：α_1受容体遮断薬
3つに分類されるアドレナリン受容体（α_1，α_2，β）のうち，α_1受容体のみに遮断作用を示す薬剤。α_1受容体は主に血管・尿路などの平滑筋に存在する。高血圧・排尿障害などが主な適応症である。

＊2：ミオクローヌス
不随意運動の一種。1つあるいは複数の筋肉が同時に素早く収縮する。全身あるいは特定の部位にだけに起こる場合がある。

[対　策]

- メサドンを投与開始前・投与中は，定期的に心電図検査および電解質検査を行う。
- 特に，メサドンの 1 日投与量が 100 mg を超える前およびその 1 週間後，QT 延長を起こしやすい患者では，メサドンの投与量が安定した時点で心電図検査を行うことが望ましい。

（岡本禎晃）

10. オピオイドに与える影響・薬物相互作用

1 薬物相互作用とは

薬物相互作用（以下，相互作用）とは，ある種の薬物の効果が他の薬物を併用することにより大きく変化することをいう。すなわち，2 種類以上の薬物を併用することで，薬物の効果が毒性領域にまで増強することや，その反対に薬物による治療効果が減弱することをいう。

このため，薬物投与に伴い予想外の反応が出現した場合は，常に相互作用を疑う必要がある。相互作用は，薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用の 2 種類に大別でき，これらを基にその機序を理解することで，あらかじめ発現を予測することが可能となる。

[薬物動態学的相互作用 pharmacokinetic drug interaction]　薬物 A が薬物 B の吸収，分布，代謝，排泄に影響を与える結果，作用部位での薬物 B の濃度が変化し，その効果が増強または減弱するような場合をいう。

[薬力学的相互作用 pharmacodynamic drug interaction]　薬物 A と薬物 B が作用部位で協力あるいは拮抗する場合をいう。協力作用には相加作用（効果が各薬物の効果の和）と相乗作用（効果が各薬物の効果の和以上）がある。

2 オピオイド使用時に注意すべき相互作用（表 8）

オピオイドは，中枢神経抑制薬（フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体，ベンゾジアゼピン系薬剤など），吸入麻酔薬，MAO 阻害薬，三環系抗うつ薬，β 遮断薬，アルコール，抗ヒスタミン薬との併用により相加的に中枢神経抑制作用を増強するため，併用時は呼吸抑制，めまい，低血圧および鎮静に注意する必要がある。オピオイドは，抗コリン作用を有する薬物と併用することにより麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿閉などを起こす可能性がある。その他，オピオイドは，麻薬拮抗性鎮痛薬*であるブプレノルフィンやペンタゾシンと併用することでオピオイド受容体への結合が阻害され，鎮痛作用の減弱や離脱症候が発現する可能性がある。そのため，原則として両者を併用すべきではない。

＊：麻薬拮抗性鎮痛薬
オピオイド作動薬が存在しない状況では作動薬として作用するが，オピオイド作動薬の存在下ではその作用に拮抗する作用をもつ鎮痛薬。

3 特にモルヒネ・オキシコドン・フェンタニル・メサドン使用時に注意すべき相互作用

キニジンは，吸収過程における薬物相互作用によりモルヒネ経口製剤の薬物血中濃度（時間）曲線下面積（area under the drug concentration time curve；AUC）と最高血中濃度（maximum drug concentration；C_{max}）を上昇させる。一方，リ

表８　主なオピオイドの相互作用

主なオピオイド／併用薬	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	メサドン	主な機序
中枢神経抑制薬（フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体など）	↑	↑	↑	↑	中枢抑制作用の増強
抗凝固薬（ワルファリン）	↑	↑			不明
麻薬拮抗性鎮痛薬（ブプレノルフィン，ペンタゾシンなど）	▽	▽		▽	受容体結合の阻害
CYP2D6 阻害薬〔選択的セロトニン再取り込み阻害薬（パロキセチン，フルボキサミン，ミルナシプランなど）〕		△		△	肝代謝の変化
CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール，アミオダロン，クラリスロマイシン，ジルチアゼム，フルボキサミンなど）		△	△	△	肝代謝の変化

↑/↓：併用薬の作用増強/減弱
△/▽：オピオイドの作用増強/減弱

ファンピシンはモルヒネの作用を減弱させることがある。そのため，これらの薬物とモルヒネを併用する場合は，モルヒネの鎮痛効果を十分に観察する必要がある。

オキシコドンは，CYP2D6 阻害薬と併用した場合 *O*-脱メチル化反応が阻害され，その結果オキシコドンの血中濃度が高まる可能性がある。例えば，選択的セロトニン再取り込み阻害薬の多くは CYP2D6 阻害薬であるため，代謝過程における薬物動態学的相互作用によりオキシコドンの効果が強まる可能性がある。ボリコナゾールなどの CYP3A4 阻害薬もまた，併用した場合 N-脱メチル化反応を阻害するため，オキシコドンの血中濃度を上昇させる可能性がある。また，リファンピシンはオキシコドンのクリアランスを増加させ血中濃度を低下させる。一方，オキシコドンそのものはシクロスポリンの生体内利用率を減少させるため，併用する場合にはシクロスポリンの薬効が減弱する。

フェンタニルは肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため，本酵素を阻害するリトナビル，アミオダロン，クラリスロマイシン，ジルチアゼム，フルボキサミン，さらに，イトラコナゾール，フルコナゾール，ボリコナゾールなどのトリアゾール系抗真菌薬と併用することにより，薬物動態学的な相互作用でフェンタニルの AUC の増加や血中濃度半減期の延長を引き起こす。

メサドンは主に CYP3A4 と CYP2B6 で代謝され，CYP2D6，CYP2C9，CYP2C19 などでも代謝される。そのため，各種薬物代謝酵素が関係する阻害・誘導作用により，メサドンの血中濃度が上昇または低下する可能性がある。メサドンとニューキノロン系抗菌薬のシプロフロキサシンやトリアゾール系抗真菌薬を併用することにより，メサドンの血中濃度が上昇する可能性がある。サキナビルやエファビレンツなどの抗 HIV 薬との併用では，メサドンの血中濃度が低下するとの報告がある。また，副作用として QT 延長や Torsade de pointes のある薬剤とメサドンとの併用は，心毒性の副作用発現のリスクを高める。

表 9　主な NSAIDs の相互作用

主な NSAIDs ＼ 併用薬	セレコキシブ	メロキシカム	ロキソプロフェン	イブプロフェン	フルルビプロフェン	ジクロフェナク	主な機序
ワルファリン	↑	↑	↑	↑	↑	↑	肝代謝の変化 抗凝固作用の増強 蛋白結合率の変化
メトトレキサート				↑	↑	↑	腎排泄の変化
ACE 阻害薬	↓	↓					腎におけるプロスタグランジン合成阻害
サイアザイド系利尿薬	↓	↓	↓	↓	↓	↓	腎におけるプロスタグランジン合成阻害
ループ利尿薬	↓	↓	↓	↓	↓	↓	腎におけるプロスタグランジン合成阻害
ジゴキシン						↑	腎排泄の変化
スルホニル尿素薬(SU 薬)		△	↑				腎排泄の変化
ニューキノロン系抗菌薬					×		受容体結合の変化
ペメトレキセド	↑	↑	↑	↑	↑	↑	腎排泄の変化
ミソプロストール						▽	吸収の変化

↑/↓：併用薬の作用増強/減弱
△/▽：NSAIDs の作用増強
×：ロメフロキサシン, ノルフロキサシン, プルリフロキサシンのみ併用禁忌，他は併用注意
〔各薬剤の添付文書より作成〕

11. 非ステロイド性消炎鎮痛薬使用時に注意すべき相互作用（表 9）

非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）の多くは，血液中では大部分が血漿蛋白と結合した状態で存在する。したがって，蛋白結合性が高い薬物が同時に投与された場合，蛋白結合の競合が起こり，血漿蛋白と結合していない遊離型の薬物の割合が増加し，その薬物の作用が増強する可能性がある。

NSAIDs は主に肝臓において代謝されるため，同一酵素によって代謝される薬物が併用された場合，代謝過程における薬物動態学的相互作用により，酵素に対して競合的結合が生じる。その結果，薬物の血中濃度が高まり，作用が強く現れる場合がある。例えば，セレコキシブは CYP2C9 で代謝されるため，同酵素で代謝されるワルファリンの抗凝固作用を増強し，特に高齢者では出血傾向を高める可能性がある。多くの NSAIDs はワルファリンや他のクマリンの抗凝固作用を時に増強し，重度の出血を発現することが報告されている。そのため，NSAIDs とワルファリンを併用する場合は注意深く凝固能をモニタリングする必要がある。同様に一部の NSAIDs は，フェニトインやスルホニル尿素系血糖降下薬（SU 薬）と併用した場合，それらの作用を増強する可能性があることが知られている。また NSAIDs との尿細管分泌の競合により，メトトレキサート，リチウム，ジギタリスの排泄遅延が生じ，それらの作用を増強する。NSAIDs は血管拡張作用やナトリウム利尿作用を有するプロスタグランジンの合成を抑制することから，ACE 阻害薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）や利尿薬の効果を減弱させる。特に，ACE 阻害薬の併用では，腎機

能障害のリスクを上昇させ，まれに高カリウム血症を来すことがある。

NSAIDs とニューキノロン系抗菌薬*1を併用すると，ニューキノロン系抗菌薬の中枢神経作用である γ-アミノ酪酸受容体（GABA 受容体）応答抑制作用により閾値を低下させ，けいれんを誘発することがある。特にてんかん患者や素因のある患者ではけいれんのリスクが増加する可能性がある。NSAIDs とペメトレキセドとの併用はペメトレキセドの腎排泄を低下させる可能性があるので注意する。一方，ミソプロストールは，吸収阻害を起こすことにより，ジクロフェナクナトリウムの AUC と C_{max}を下降させる。抗血小板療法に伴う低用量アスピリンと NSAIDs，例えばイブプロフェンとの併用では，イブプロフェンによって血小板の COX-1 の活性部位が先に占有されると，アスピリンが血小板の標的部位に結合できないため不可逆的な血小板機能阻害が起こらなくなり，アスピリンの抗血小板作用が発揮されなくなる可能性がある。また，2 種類以上の NSAIDs を併用投与することで消化管障害のリスクが増加することにも注意する。

＊1：ニューキノロン系抗菌薬
人工合成された抗菌薬の一系列。細菌の DNA 複製に必須の酵素（DNA ジャイレースなど）を阻害し殺菌的に作用する。幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力が特徴（代表的な薬剤としてオフロキサシン，レボフロキサシンなど）。

12. オピオイドと食事の影響

オピオイドは一般的に食事の時間に関係なく，定期的に服用することが推奨されている。一部のオピオイド製剤は，食事（高脂肪食*2摂取）が吸収に影響（薬物動態学的相互作用）を及ぼす可能性があると報告されている。ピーガード® は，高脂肪食摂取 20 分後または軽食摂取 30 分前投与では，空腹時投与と比べて AUC および C_{max}が約 50％低下，パシーフ® は高脂肪食摂取後では AUC が約 18％減少，カディアン® は食後に服用すると，空腹時に服用した時と比較して最高血中濃度到達時間（maximum drug concentration time；T_{max}）が約 1.6 時間遅延することもある。その他にオキシコドン速放性製剤（オキノーム®）は，高脂肪食摂取後に AUC が約 20％上昇する。食事による影響や製剤の特徴を理解したうえで，患者の症状や生活スタイルにあわせた薬物投与設計が必要である。

また，サプリメントとして摂取されるセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）は，メサドンの血中濃度を低下させて離脱症状を出現させたとの報告がある。アルコールは，オピオイドの中枢神経抑制作用を増強するため，眠気の増強や覚醒度の低下，場合によっては重篤な呼吸抑制を引き起こすことから，十分な注意が必要である。

＊2：高脂肪食
脂肪が多く含まれる食品をとる食事。明確な定義はないが，総摂取エネルギーのうち脂肪が占める割合（脂肪エネルギー比率）がおおよそ 30～40％以上とされることが多い。

（髙瀬久光，細谷　治，赤木　徹，佐野元彦）

13. 精神依存・身体依存・耐性

オピオイドに関する誤解が疼痛治療の障害となっており，精神依存（psychological dependence），身体依存（physical dependence），耐性（tolerance）の 3 つの概念を正しく理解することが重要である。

1 定　義

精神依存，身体依存，耐性に関する定義は国際的にも統一されていない。本ガイ

ドラインでは，American Pain Society，American Academy of Pain Medicine，American Society of Addiction Medicine が統一した見解をまとめるために設置した Liaison Committee on Pain and Addiction の勧告を参考に，専門家の合意に基づき，以下の定義を用いる。

1）精神依存

次のうちいずれか1つを含む行動によって特徴づけられる一次性の慢性神経生物学的疾患である。その発現と徴候に影響を及ぼす遺伝的，心理・社会的，環境的要素がある。

(Savage らの定義)

①自己制御できずに薬物を使用する

②症状（痛み）がないにもかかわらず強迫的に薬物を使用する

③有害な影響があるにもかかわらず持続して使用する

④薬物に対する強度の欲求がある

[解　説]　これらは，Savage らにより作成された「嗜癖（addiction）」の定義である。日本では，「麻薬及び向精神薬取締法第2条二十四，二十五」において，「麻薬中毒：麻薬，大麻又はあへんの慢性中毒をいう。」，「麻薬中毒者：麻薬中毒の状態にある者をいう。」と述べられている。ここでの「中毒（麻薬中毒）」という用語は法律上の用語である。医学的に「中毒」とは依存性とは関係なく，大量投与時あるいは慢性的に投与した時に現れる有害事象であり，「麻薬および向精神薬取締法」で述べられている「麻薬中毒」は，「嗜癖（addiction）」に近い概念であると考えられる。また，「がん緩和ケアガイドブック」（日本医師会監修）では「中毒（麻薬中毒）」を以下のように定義しており，これは，Portenoy らの「addiction（嗜癖）」の定義を邦訳したものである。

Portenoy ら：中毒/嗜癖（addiction）

以下のような特徴をもつ心理的，行動的な症候群と定義する。

1　薬物に対する極度の欲求と，それを持続的に使用できることに関する抗し難い心配。

2　強迫的な薬物使用の証拠がある。例えば以下が挙げられる。

　a　目的なく薬物を増量する。

　b　明らかな副作用にもかかわらず使用量を減らさない。

　c　標的とした症状の治療以外の目的で薬物を使用する。

　d　症状がない時に薬物を不適切に使用する。

かつ/または

3　以下の一連の関連する行動が一つ以上みられる。

　a　薬物を手に入れるために，処方する医師や医療システムを巧みに操作する（例えば，処方せんを改ざんする）。

　b　他の医療機関もしくは非医療機関から薬物を手に入れる。

　c　薬物を蓄えている。

　d　他の薬物の不適切な治療（例えば，アルコールや鎮静薬/催眠薬を乱用する）。

一方，WHO の統計基準に基づき分類された疾病や死因の分類である ICD-10 では「嗜癖（addiction）」は「依存症候群（dependence syndrome）」という用語として，また，精神医学の領域において ICD-10 とならび代表的な診断基準の一つである DSM-Ⅳでは「物質依存（substance dependence）」という用語で定義されている。

WHO：依存症候群（dependence syndrome）

ある物質あるいはある種の物質使用が，その人にとって以前にはより大きな価値をもっていた他の行動より，はるかに優先するようになる一群の生理的，行動的，認知的現象のことである。依存症候群の中心となる特徴は，精神作用物質（医学的に処方されたものであってもなくても），アルコールあるいはタバコを使用したいという欲望（しばしば強く，時に抵抗できない）である。ある期間物質を離脱したあとに再使用すると，非依存者よりも早くこの症候群の他の特徴が再出現することが明らかにされている。

DSM-Ⅳ：物質依存（substance dependence）

臨床的に重大な障害や苦痛を引き起こす物質の不適切な使用に伴って，以下の 3 つ（またはそれ以上）が，同じ 12 カ月の期間内のどこかで起こることによって示される。

(1) 耐性，以下のいずれかによって定義されるもの。
　(a) 酩酊または希望の効果を得るために，著しく増大した量の物質を必要とする。
　(b) 物質の同じ量の持続使用により，著しく効果が減弱する。
(2) 離脱，以下のいずれかによって定義されるもの。
　(a) その物質に特徴的な離脱症候群がある。
　(b) 離脱症状を軽減したり回避したりするために，同じ物質（または，密接に関連した物質）を摂取する。
(3) その物質を当初の見込みより大量に，またはより長期間使用する。
(4) 物質使用を中止，または制限しようとする持続的な欲求または努力の不成功があること。
(5) その物質を得るために必要な活動（例：多くの医者を訪れる，長距離を運転する），物質使用（例：たてつづけに喫煙），または，その作用からの回復に費やされる時間の大きいこと。
(6) 物質の使用のために重要な社会的，職業的または娯楽的活動を放棄，または減少させていること。
(7) 精神的または身体的問題が，その物質によって持続的，または反復的に起こり，悪化しているらしいことを知っているにもかかわらず，物質使用を続ける（例：コカインによって起こった抑うつを認めていながら現在もコカインを使用，または，アルコール摂取による潰瘍の悪化を認めていながら飲酒を続ける）。

注：2013 年 5 月に DSM-Ⅴが発行されたが，ギャンブルやインターネットなどの物質ではないものが入ったために物質依存という言葉がなくなり，Substance Use and Addictive Disorders（物質使用およびアディクションの障害群）が用いられている。

「中毒（麻薬中毒）」の定義は，学会や団体によって用語，定義がまちまちで統一されていない。本ガイドラインでは，これらのなかで最も簡潔な Savage らの「嗜癖（addiction）」の定義を，「精神依存」という一般的にわかりやすく，かつ医学的な「中毒」と区別できる表現を用いて定義した。また，「中毒（麻薬中毒）」という法律用語は医学的な急性中毒を意味する「中毒」と異なり，理解の混乱を生じさせる原因となるため使用しないこととした。

2）身体依存

［定　義］　突然の薬物中止，急速な投与量減少，血中濃度低下，および拮抗薬投与によりその薬物に特有な離脱症候群が生じることにより明らかにされる，身体の薬物に対する生理的順応状態である。

［解　説］　身体依存は，オピオイドに限らず長期間薬物に曝露されることによって生じる生体の生理学的な適応状態である。身体依存が生じているかどうかは，薬物を中止した場合に，薬物に特徴的な離脱症候群が生じることで判断する。すなわち，薬物を中止した時に離脱症候がみられれば身体依存が形成されていることを示す。オピオイドの場合，下痢，鼻漏，発汗，身震いをふくむ自律神経症状と，中枢神経症状が離脱症候群として起こる。

身体依存を形成する薬物はオピオイドのみではなく，バルビツール酸，アルコールがある。さらに，ニコチンも弱い身体依存を示す。

身体依存はオピオイドの長期投与を受けるがん患者の多くで認められるが，痛みのためにオピオイドが投与されていれば生体に不利益を生じないこと，精神依存とは異なること，オピオイド以外の薬物でも生じる生理的な順応状態であることを理解する必要がある。

3）耐　性

［定　義］　初期に投与されていた薬物の用量で得られていた薬理学的効果が時間経過とともに減退し，同じ効果を得るためにより多くの用量が必要になる，身体の薬物に対する生理的順応状態である。

［解　説］　耐性は，オピオイドに限らず長期間薬物に曝露されることによって生じる生体の生理学的な適応状態である。耐性が生じているかどうかは，同じ効果が得られることが見込まれるにもかかわらず，薬物を増量しても同じ効果が認められなくなることで判断する。耐性形成は薬物の薬理作用ごとに異なる。モルヒネの場合，悪心・嘔吐，眠気などには耐性を形成するが，便秘や縮瞳には耐性を形成しない。

オピオイドの場合，痛みの原因となっている腫瘍の増大がないにもかかわらず鎮痛効果が弱くなること，あるいは，腫瘍の増大に伴った痛みに対してオピオイドを増量してもそれに見合った鎮痛効果が得られないことで判断される。

【参考文献】

1）Savage SR, Joranson DE, Covington EC, et al. Definitions related to the medical use of opioids：evolution towards universal agreement. J Pain Symptom Manage 2003；26：655-67
2）木澤義之，森田達也 編．用語と解説．日本医師会 監．2008 年版がん緩和ケアガイドブック，東京，青海社，2008，p4
3）Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage 1990；

5：S46-62
4）WHO. Technical Report Series, No. 915：2003
5）中根允文，岡崎裕士，藤原妙子 訳．ICD-10：精神及び行動の障害，東京，医学書院，2003
6）高橋三郎，大野　裕，染矢俊幸 訳．DSM-Ⅳ-TR：精神疾患の分類と診断の手引，東京，医学書院，2003

2 薬理学的基盤

薬理学的研究は，炎症性疼痛モデル動物や神経障害性疼痛モデル動物をがん疼痛の一部を反映したモデルとみなして行われている。

1）精神依存

基礎研究におけるオピオイドの精神依存の評価には，「条件づけ場所嗜好性試験（conditioned place preference 法；CPP 法）」を用いて，オピオイドにより誘発される報酬効果を定量化している。炎症性ならびに神経障害性疼痛モデルマウスにおけるモルヒネ誘発報酬効果をこのCPP法に従って精神依存を評価した研究によれば，炎症性疼痛モデル動物におけるモルヒネ誘発報酬効果はほぼ完全に抑制され，また，神経障害性疼痛モデル動物においてもモルヒネの全身投与あるいは脳室内投与によって誘発される報酬効果は全く認められないことが報告されている。さらに，最近より精度の高い精神依存の評価法である薬物の静脈内自己投与法を用い，モルヒネ，フェンタニルなどの精神依存が神経障害性疼痛モデルラットで抑制されることも報告されている。臨床経験上，がん疼痛治療においてオピオイドの精神依存が問題にならないことが知られており，動物試験において同様のことが実証され，さらに詳細な機序も明らかにされている。

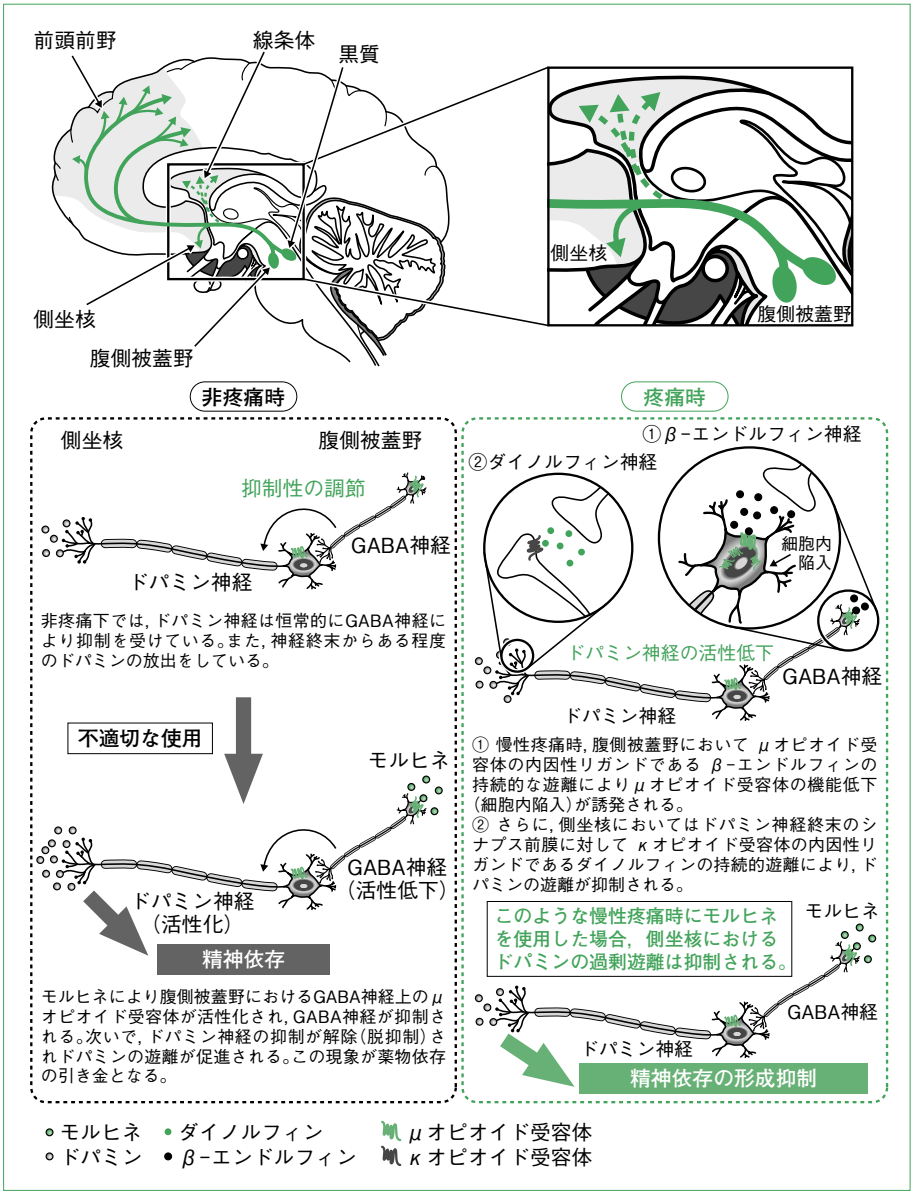
＊：中脳辺縁ドパミン神経系
神経伝達物質としてドパミンを利用するドパミン神経系の一つ。脳幹の腹側被蓋野から，脳の辺縁系に軸索終末を投射する。快の情動や薬物依存などの神経機構などに関与。

オピオイドの精神依存発現（**図 3**）には，中脳辺縁ドパミン神経系＊の活性化が重要な役割を果たしている。事実，非疼痛下では中脳辺縁ドパミン神経系の起始核である腹側被蓋野に投射している γ-aminobutyric acid（GABA）介在神経上に多く分布している μ オピオイド受容体がモルヒネにより活性化され，抑制性GABA介在神経が抑制される。その結果，脱抑制機構により中脳辺縁ドパミン神経系は活性化され，投射先である前脳辺縁部の側坐核においてドパミン遊離が促進され，精神依存が形成される。一方，κ オピオイド受容体は主に側坐核領域に高密度に分布しており，活性化されると側坐核におけるドパミン遊離を抑制するために嫌悪効果を発現する。

慢性炎症性疼痛下におけるモルヒネの精神依存の形成抑制は μ，δ，κ オピオイド受容体のそれぞれの拮抗薬のなかで，κ オピオイド受容体拮抗薬の処置によってのみ消失することから，炎症性疼痛下では内因性 κ オピオイド神経系の亢進が起きていると考えられる。前述のとおり，モルヒネは側坐核領域でのドパミンの著明な遊離を引き起こして精神依存を誘発するが，慢性炎症性疼痛モデルラットの側坐核におけるモルヒネ誘発ドパミン遊離は，非疼痛下のラットと比較して有意な抑制が認められた。これらの知見から，慢性炎症性疼痛下では，側坐核における κ オピオイド神経系の亢進により，モルヒネによる中脳辺縁ドパミン神経系の活性化によるドパミン遊離が抑制され，モルヒネの精神依存形成が抑制されるという機序が想定されている。

一方，神経障害性疼痛モデルにおけるモルヒネの精神依存の形成抑制には，κ オ

図３　慢性疼痛下におけるオピオイドの精神依存不形成機構



ピオイド神経系が部分的にしか関わっていないことが示されている。神経障害性疼痛では，腹側被蓋野に投射しているμオピオイド受容体の内因性リガンド*であるβ-エンドルフィン含有神経が活性化され，β-エンドルフィンの遊離が持続的に生じるため，抑制性GABA介在神経上に分布しているμオピオイド受容体の脱感作・機能低下が引き起こされると考えられる。これらの結果から，神経障害性疼痛下では中脳辺縁ドパミン神経系がモルヒネなどのオピオイドで活性化されにくくなり，精神依存の形成が抑制されると想定される（**図 3**）。

＊：内因性リガンド
受容体や酵素に結合し，生物活性を引き起こす物質（リガンド）のうち，特に体内で産生された物質を指す。

2）身体依存

炎症性疼痛モデル動物でモルヒネの身体依存を検討した研究では，炎症性疼痛下におけるモルヒネの離脱症候が非疼痛下と比較して，有意に抑制されている。さらに，炎症性疼痛下でも急激な休薬では弱い離脱症候が認められるが，モルヒネの投与量を漸減した場合，非疼痛下では弱い離脱症候を示すものの，炎症性疼痛下では全く離脱症候を示さないことが明らかにされている。

このような炎症性疼痛下での身体依存形成抑制機構に関する検討が行われ，κオピオイド受容体の内因性リガンドであるダイノルフィンはモルヒネ依存動物における離脱症候の発現を抑制すること，さらに，κオピオイド受容体拮抗薬がモルヒネの身体依存形成を増強することが報告されている。したがって，慢性炎症性疼痛下におけるモルヒネの身体依存の形成抑制には内因性κオピオイド神経系の活性化が関与していると考えられる。

3）耐性（鎮痛耐性）

正常動物に対するオピオイドの慢性投与により鎮痛耐性が形成されることはあまりにも有名な現象である。一方，炎症性疼痛や神経障害性疼痛マウスを用いた検討では，オピオイドの鎮痛効果は反復投与でも正常動物に比べて比較的維持されており，鎮痛耐性は弱いと考えられる。各オピオイドによる鎮痛耐性の形成程度にはある程度の差があるものの，オピオイドの過量投与では明確な鎮痛耐性を形成することから適切な鎮痛用量を選択することが重要である。

（鈴木　勉）

【参考文献】

1）Suzuki T, Kishimoto Y, Misawa M, et al. Role of the kappa-opioid system in the attenuation of the morphine-induced place preference under chronic pain. Life Sci 1999；64：1-7
2）Narita M, Kishimoto Y, Ise Y, et al. Direct evidence for the involvement of the mesolimbic kappa-opioid system in the morphine-induced rewarding effect under an inflammatory pain-like state. Neuropsychopharmacology 2005；30：111-8
3）Petraschka M, Li S, Gilbert TL, et al. The absence of endogenous beta-endorphin selectively blocks phosphorylation and desensitization of mu opioid receptors following partial sciatic nerve ligation. Neuroscience 2007；146：1795-807
4）Martin TJ, Kim SA, Buechler NL, et al. Opioid self-administration in the nerve-injured rat：relevance of antiallodynic effects to drug consumption and effects of intrathecal analgesics. Anesthesiology 2007；106：312-22

3 臨　床

精神依存，身体依存，耐性に関する臨床的に重要な点は以下のことである。

1）精神依存

がん患者の痛みに対してオピオイドを長期間使用しても精神依存はまれである。しかし，物質依存の既往がある患者の場合，非がん疼痛に対する使用の場合を含め，精神依存を疑う行動がみられた場合には，精神医学的な評価を含めて，痛みに対するオピオイド投与の妥当性を再検討する。精神依存に関する専門的知識を有している精神科医などの専門家に相談することが望ましい。

2）身体依存

身体依存はがん疼痛が存在し，オピオイドが継続投与される限りは問題にならない。臨床上問題となるのは，経口摂取ができなくなり経口投与していたオピオイドが内服できなくなるなど急に中断した場合，誤って投与量を極端に減量した場合，オピオイドスイッチングに伴い大量のオピオイドを一度に他のオピオイドに変更した場合に，離脱症候群を生じ得る。例えば，経口モルヒネ徐放性製剤からフェンタニル貼付剤へスイッチングした場合，一時的な下痢症状を呈することがあるが，これはモルヒネ身体依存に伴った離脱症候群の一つと考えられる。オピオイドの離脱症候群は，投与されていたオピオイドを少量投与することで症状は消失する。離脱症候群の発現予防として，急にオピオイドを中断せず，減量が必要な場合には徐々に減量することが必要である。

3）耐　性

耐性は，痛みの評価を十分に行い，適切な量のオピオイドを投与していれば問題になることは少ない。予防としては，オピオイドの使用量をいたずらに増量しないようにし，痛みに応じた治療を併用する（NSAIDs，放射線治療，神経ブロック，鎮痛補助薬，非薬物的手段など）ことが重要である。増量に見合う鎮痛効果が認められない場合には，オピオイドスイッチング，オピオイド以外の鎮痛手段などを検討する。

（冨安志郎，鈴木　勉）

2　非オピオイド鎮痛薬

1. 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）

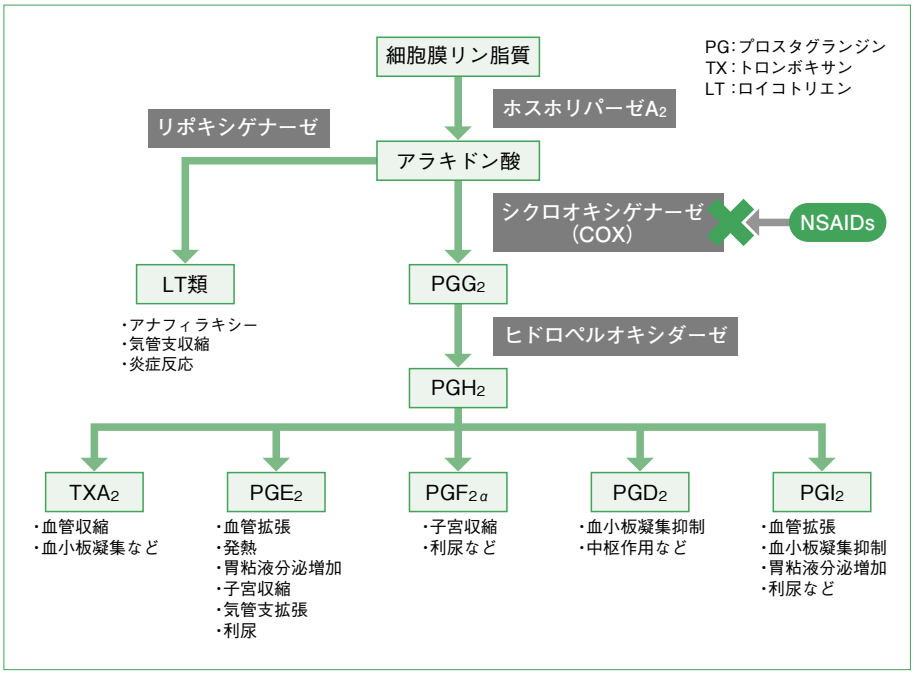
1 薬理学的特徴

NSAIDs はステロイド構造以外の抗炎症作用，解熱作用，鎮痛作用を有する薬物の総称である。

[作用機序]　NSAIDs の主な効果は，炎症がある局所におけるプロスタグランジン（prostaglandin；PG）の産生阻害である。組織が損傷されると，ホスホリパーゼ A_2 により，細胞膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離される。遊離されたアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase；COX）やペルオキシダーゼを含む PGH（prostaglandin H）合成酵素複合体の基質となり，PGG_2，PGH_2へと変換される。さらに各組織に特異的な PG 合成酵素により PGE_2（prostaglandin E_2）など種々の化学伝達物質が合成され，損傷組織へ放出される。PG 自体に発痛作用はないが，ブラジキニンなどの発痛物質の疼痛閾値を低下させる。また，局所での血流増加作用や血管透過性の亢進，白血球の浸潤増加など，炎症を増強させる作用を有する。したがって，NSAIDs は遊離されたアラキドン酸から PG を合成する経路の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼの働きを阻害することにより抗炎症・鎮痛作用を発揮する（**図 4**）。

また，発熱時には種々のサイトカインの産生が促進され，視床下部にある体温調節中枢における PGE_2の合成を増加させ，体温を上昇させるように視床下部に働きかける。NSAIDs は発熱時に産生される PGE_2の合成を阻害することで，解熱作用をもたらす。

図 4　アラキドン酸の代謝経路



［作用時間］　アスピリンはシクロオキシゲナーゼの活性部位をアセチル化して不可逆的に阻害する。このためアスピリンの作用時間は種々の標的組織でシクロオキシゲナーゼが発現し，置き換わる速度と関係する。他の NSAIDs はシクロオキシゲナーゼの活性中心においてアラキドン酸と可逆的に拮抗して，その働きを阻害するために，作用時間は薬物の血中濃度半減期に依存する。

［シクロオキシゲナーゼアイソザイム選択性］　シクロオキシゲナーゼには，COX-1 と COX-2 の 2 つのアイソザイムが存在する。COX-1 は大部分の正常細胞や組織に定常的に発現し，身体機能の維持に関与している。一方，COX-2 は炎症に伴いサイトカインや炎症メディエーターによって誘導されるが，腎臓や脳の特定の領域では定常的に発現している。胃粘膜の上皮細胞では COX-1 が定常的に発現しており，細胞保護効果をもつ PG の産生に関わっている。国内で利用可能な NSAIDs はいずれも程度の差はあるものの，COX-1 および COX-2 のどちらの活性も抑制する。選択的 COX-2 阻害薬としてセレコキシブがあり，比較的 COX-2 阻害の選択性が高いものにエトドラク，メロキシカムがある。

2 副作用

NSAIDs の副作用は共通してみられるものと，個々の NSAIDs に特異的にみられるものがある。共通する主な副作用を**表 10** に示す。

1）胃腸障害

消化性潰瘍形成は，ヘリコバクター・ピロリ感染やアルコールの過剰摂取，コルチコステロイドや抗凝固目的の低用量アスピリン併用などの粘膜損傷因子により危険度が高まる。NSAIDs による胃腸障害には，胃粘膜上皮細胞における COX-1 阻

表 10　NSAIDs に共通する一般的な副作用

部位等	症　状	考えられる機序の一部 備考
胃　腸	腹痛，悪心，食欲不振，胃びらん・潰瘍，胃腸管出血，穿孔，下痢	胃粘膜上皮細胞での COX-1 の阻害による PGI_2，PGE_2などの減少
腎　臓	水・電解質貯留，高 K 血症，浮腫，間質性腎炎，ネフローゼ症候群	腎における COX の阻害による PG 減少に伴う腎血流量と糸球体濾過速度の減少
肝　臓	肝機能検査値異常，肝不全	ジクロフェナク，スリンダクなど特に注意
血小板	血小板活性化阻害，出血の危険増加	血小板での COX-1 の阻害による TXA_2の減少に伴う血小板凝集能の低下
不耐（過敏）症	血管（運動）神経性鼻炎，血管浮腫，喘息，じんま疹，気管支喘息，潮紅，低血圧，ショック	COX の阻害に伴う LT 類の合成増加等
中枢神経系	頭痛，めまい，錯乱，抑うつ，けいれんの閾値低下	けいれんの閾値低下：脳内での GABA の受容体結合阻害
皮膚・粘膜	皮疹，光過敏症（特にフェニルプロピオン酸系），皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死症	光毒性 免疫・アレルギー的反応など
妊娠時	妊娠期間の延長，分娩阻害 胎児の動脈管閉鎖	COX の阻害に伴う PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ の減少 妊娠後期では，NSAIDs 禁忌

害によって引き起こされる粘膜細胞保護効果をもつ PGI_2，PGE_2などの減少が深く関わっている。選択的 COX-2 阻害薬は従来の NSAIDs より胃潰瘍発症の頻度が低いとされている。また経口投与時には，NSAIDs が胃粘膜に直接接触することでの局所刺激も関与している。

胃潰瘍の予防薬として，プロスタグランジン製剤（ミソプロストール），プロトンポンプ阻害薬，高用量の H_2受容体拮抗薬などが使用されている。

2）腎機能障害

うっ血性心不全，腹水を伴う肝硬変，慢性腎疾患，または循環血流量が減少している患者では腎血流量と糸球体濾過速度が減少し急性腎不全を起こすことがある。腎機能障害がある患者や高齢者に投与する際は，十分な注意をする必要がある。

3）血小板，心血管系障害

活性化した血小板では COX-1 の媒介によりトロンボキサン A_2（TXA_2）が生成され血栓形成を促進する。対照的に内皮細胞では COX-2 の媒介により PGI_2が生成され抗血栓作用を示す。

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼを阻害し，TXA_2の血小板形成を抑制するため血小板機能が障害され，出血傾向が現れることがある。血小板では主に COX-1 が発現しているため，選択的 COX-2 阻害薬では血小板機能障害が軽減される。

心血管障害の発症増加のリスクは，選択的 COX-2 阻害薬であるコキシブ系薬剤の大規模臨床試験で明らかとなった。COX-2 を選択的に阻害するため，PGI_2生成を阻害するが，TXA_2生成には影響を与えず，抗血栓と血栓形成促進の間で不均等を生じ血栓形成に傾くと考えられている。しかし，非選択的な COX 阻害薬である従来の NSAIDs（アスピリンを除く）においても心血管障害の発症が報告されており，詳細な発生機序は不明である。

4）アスピリン不耐（過敏）症

アスピリンやその他の NSAIDs に過敏で，血管浮腫，全身性じんま疹，気管支喘息，喉頭浮腫，ショックなどのさまざまな症状を示す場合がある。アスピリン不耐（過敏）症の症状はアナフィラキシーとも類似しているが，免疫反応ではなくシクロオキシゲナーゼの阻害が関わっていると考えられている。

2. アセトアミノフェン

1 薬理学的特徴

アセトアミノフェン〔別名（国際一般名）：パラセタモール〕はアスピリンと同等の鎮痛，解熱作用をもつ有用な薬物であるが，抗炎症作用は非常に弱いと考えられている。主に中枢に作用して鎮痛作用を発現する。消化管，腎機能，血小板機能に対する影響は少ないと考えられ，これらの障害で NSAIDs が使用しにくい場合にも用いることができる。

2 用法・用量

従来，アセトアミノフェンの本邦の添付文書では，がん疼痛への適応はあるものの，成人ではアセトアミノフェン1回300～500 mg，1日900～1,500 mgを適宜増減して投与するとなっていた。しかし，欧米およびアジアの一部でがん疼痛に対して使用されるアセトアミノフェンの経口投与量は，1回650 mgを4時間毎，または1,000 mgを6時間毎，1日最大量は4,000 mg/日であり，本邦でもがん疼痛では2,400~4,000 mg/日程度が妥当な鎮痛量として使用されてきた。

2011年1月に本邦のアセトアミノフェンの用量・用法が改訂され，アセトアミノフェンとして1回300～1,000 mgを経口投与，投与間隔は4～6時間以上，1日最大量は4,000 mg/日となった。アセトアミノフェンを含む配合剤との併用にも注意する必要がある。海外では，2002年からアセトアミノフェンの静注液が使用されてきたが，2013年より本邦でも使用が可能となった。

3 副作用

一般的な投与量では副作用は起こりにくいが，まれに皮膚粘膜眼症候群，皮疹，その他のアレルギー症状，過敏症状，肝機能障害，黄疸などが起こる。また，顆粒球減少症，間質性肺炎，間質性腎炎の報告例がある。最も重篤な急性の副作用は，過剰投与による肝細胞壊死である。成人では，1回に150～250 mg/kg以上のアセトアミノフェンを経口投与すると肝細胞壊死が起こる可能性があり，500 mg/kgでは高確率で発生すると報告されている。アルコール常用者，栄養状態の悪化，薬物代謝酵素（CYP2E1）を誘導する薬物（イソニアジド等）との併用ではそのリスクが高まる。アセトアミノフェン過剰摂取時の解毒にはアセチルシステインが使用される。

（龍　恵美）

3　鎮痛補助薬

1. 鎮痛補助薬の定義

［定　義］　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である。

［解　説］「鎮痛補助薬」の定義には広義のものと狭義のものとがある。

広義のものは，WHO 方式がん疼痛治療法をはじめとして採用されているもので，制吐薬などの副作用対処薬を含む。2000 年に公表した日本緩和医療学会の「Evidenced-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」では，鎮痛を目的として使用するものを第 1 種鎮痛補助薬，それ以外を第 2 種鎮痛補助薬と定義した。

本ガイドラインでは，Lussier らの Oxford Textbook of Palliative Medicine の記載を参考に，鎮痛補助薬として上記のように狭義の定義を用いた。

2. 鎮痛補助薬の概要

神経障害性疼痛をはじめとするオピオイド抵抗性の痛みに対して，現在，多くの薬剤が鎮痛補助薬として使用されているが，質の高い臨床試験は少なく，適正な使用方法についてはいまだに確立されていない。帯状疱疹後神経痛，糖尿病性末梢神経障害は，対象の痛みの性質が比較的均一と考えられ，これらの非がん性神経障害性疼痛の試験成績をもとに，がんによる神経障害性疼痛に使用されることが多い。痛みの機序に基づき治療法を選択し，NNT*1（number needed to treat）が小さく，NNH*2（number needed to harm）が大きな薬物を選択することが，神経障害性疼痛に対する効果的かつ安全な治療戦略となるが，前述のとおり，十分な臨床試験に基づくデータが少ないうえに，本邦で使用できる薬剤は限られる。また現状においては，神経障害性疼痛に対するプレガバリン以外，そのほとんどが保険適用外の使用となる。

これらをふまえたうえで，参考として**表 11** に鎮痛補助薬の投与方法の目安を記載した。

*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. 各鎮痛補助薬の特徴

1 抗うつ薬

［作用機序・特徴］　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。鎮痛効果の発現は，通常の抗うつ作用が発現するとされている週単位よりも早く，投与開始 1 週間以内に効果発現し，かつ，うつ病の治療量よりも低用量で抗うつ作用を示さずに鎮痛効果が認められる。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（selective serotonin reuptake inhibitor；SSRI）より，セロトニンとノルアドレナリンの両方の作用をあわせもつ SNRI（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor；SNRI）のほうが鎮痛補助薬として有用な可能性が示唆する知見があるが，現在のところ一致した見解は得られていない。

表 11　鎮痛補助薬の投与方法の目安（参考）

薬剤分類		成分名	用法・用量		備考（主な副作用）
抗うつ薬	TCA	アミトリプチリン アモキサピン ノルトリプチリン	開始量：10 mg/日 PO （就寝前）	維持量：10〜75 mg/日 PO 1〜3 日毎に副作用がなければ 20 mg→30 mg→50 mg と増量	眠気，口渇，便秘，排尿障害，霧視など
	SNRI	デュロキセチン	開始量：20 mg/日 PO （朝食後）	維持量：40〜60 mg/日 PO 7 日毎に増量	悪心（開始初期に多い），食欲不振，頭痛，不眠，不安，興奮など
	SSRI	パロキセチン	開始量：20 mg（高齢者は 10 mg）/日 PO		
		フルボキサミン	開始量：25 mg/日 PO		
抗けいれん薬		プレガバリン	開始量：50〜150 mg/日 PO （就寝前または分 2）	維持量：300〜600 mg/日 PO 3〜7 日毎に増量	眠気，ふらつき，めまい，末梢性浮腫など
		ガバペンチン	開始量：200 mg/日 PO （就寝前）	維持量：2,400 mg/日 PO 1〜3 日毎に眠気のない範囲で，400 mg（分2）→600 mg（分2）…と増量	眠気，ふらつき，めまい，末梢性浮腫など
		バルプロ酸	開始量：200 mg/日 PO （就寝前）	維持量：400〜1,200 mg/日 PO	眠気，悪心，肝機能障害，高アンモニア血症など
		フェニトイン	維持量：150〜300 mg/日 PO（分 3）		眠気，運動失調，悪心，肝障害，皮膚症状など
		クロナゼパム	開始量：0.5 mg/日 PO （就寝前）	維持量：1〜2 mg/日 PO 1〜3 日毎に眠気のない範囲で，1 mg→1.5 mg 就寝前まで増量	ふらつき，眠気，めまい，運動失調など
抗不整脈薬		メキシレチン	開始量：150 mg/日 PO（分 3）	維持量：300 mg/日 PO（分 3）	悪心，食欲不振，腹痛，胃腸障害など
		リドカイン	開始量：5 mg/kg/日 CIV，CSC	維持量：5〜20 mg/kg/日 CIV, CSC 1〜3 日毎に副作用のない範囲で 10 mg→15 mg→20 mg/kg/日まで増量	不整脈，耳鳴，興奮，けいれん，無感覚など
NMDA 受容体拮抗薬		ケタミン	開始量：0.5〜1 mg/kg/日 CIV，CSC	維持量：100〜300 mg/日 CIV, CSC 1 日毎に 0.5〜1 mg/kg ずつ精神症状を観察しながら 0.5〜1 mg/kg ずつ増量	眠気，ふらつき，めまい，悪夢，悪心，せん妄，けいれん（脳圧亢進）など
中枢性筋弛緩薬		バクロフェン	開始量：10〜15 mg/日 PO （分 2〜3）	維持量：15〜30 mg/日 PO （分 2〜3）	眠気，頭痛，倦怠感，意識障害など
コルチコステロイド		ベタメタゾン デキサメタゾン	①漸減法 開始量：4〜8 mg/日（分 1〜2：夕方以降の投与を避ける） 維持量：0.5〜4 mg/日 ②漸増法 開始量：0.5 mg/日 維持量：4 mg/日		高血糖，骨粗しょう症，消化性潰瘍，易感染症など
ベンゾジアゼピン系抗不安薬		ジアゼパム	2〜10 mg/回，1 日 3〜4 回		ふらつき，眠気，運動失調など
Bone-modifying agents（BMA）		ゾレドロン酸	4 mg を 15 分以上かけて DIV，3〜4 週毎		顎骨壊死，急性腎不全，うっ血性心不全，発熱，関節痛など
		デノスマブ	120 mg を SC，4 週に 1 回		低カルシウム血症，顎骨壊死・顎骨骨髄炎など
その他		オクトレオチド	0.2〜0.3 mg/日 CSC または SC（0.1 mg×3 回）		注射部位の硬結・発赤・刺激感など
		ブチルスコポラミン	開始量：10〜20 mg/日 CSC，CIV		心悸亢進，口渇，眼の調節障害など

PO：経口，CIV：持続静注，SC：皮下注，CSC：持続皮下注，DIV：点滴静注
TCA：三環系抗うつ薬，SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

[副作用]　アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬では，眠気，抗コリン作用（口内乾燥，便秘，排尿障害，霧視など），起立性低血圧，せん妄がみられる。重篤な副作用としては心毒性があり，鎮痛効果を示す投与量ではまれであるが，用量依存的であり，高齢者や多剤併用の場合にリスクが高まる。

SNRI のデュロキセチン，SSRI のパロキセチン，フルボキサミンなどは，投与開始時に悪心，食欲不振の発現頻度が高く，その他の副作用として頭痛，不眠，興奮などがある。パロキセチンの CYP2D6 阻害作用による相互作用にも注意が必要である。

2 抗けいれん薬

[作用機序・特徴]　主な作用機序として，

- 神経細胞膜の Na^+チャネルに作用し，Na^+チャネルを阻害することにより，神経の興奮を抑制する。
- GABA 受容体に作用し，過剰な神経興奮を抑制する。
- 興奮性神経の前シナプスに存在する電位依存性 Ca^{2+}チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し，Ca^{2+}流入を抑制し，神経興奮を抑える。

などが考えられる。

さらに，ベンゾジアピン系で抗けいれん薬としても使用されるクロナゼパムは，GABA ニューロンの作用を特異的に増強する。

抗けいれん薬は，薬物相互作用を来す薬剤が多く，多剤併用に注意を要する。プレガバリン，ガバペンチンは肝臓での代謝をほとんど受けないため，薬物相互作用の影響を受けにくいという利点がある。

[副作用]　抗けいれん薬に共通する副作用として眠気，ふらつきがあるが，副作用の発現を抑えるためには低用量から開始することが望ましい。特徴的な副作用としては，以下のものがある。

バルプロ酸では肝機能障害，高アンモニア血症を来すことがあるため，定期的な肝機能検査を行い，意識障害を認めた場合には血中アンモニア値の測定を行う。

カルバマゼピンでは，心刺激伝導の抑制作用があるため，重篤な心障害（第Ⅱ度以上の房室ブロック，高度の徐脈）のある患者は禁忌であるほか，骨髄抑制が認められるため化学療法・放射線治療・全身性骨転移で汎血球減少を来している患者では原則として使用しない。

プレガバリン，ガバペンチンでは，眠気，めまいなどがあり，腎機能低下により排泄が遅延されるため，腎機能により投与量の調節が必要である。

3 局所麻酔薬・抗不整脈薬

[作用機序・特徴]　リドカイン，メキシレチンは，Vaughan-Williams 抗不整脈薬のクラスⅠb 群に位置づけられており，Na^+チャネルを遮断するという電気生理学的な作用機序が考えられている。末梢神経の神経障害性疼痛では，損傷した神経において Na^+チャネルの量，質が変化し，正常ではない Na^+チャネルが発現し神経が過敏になることが関係している。全身投与されたリドカインは，正常な神経伝達を遮断せずに，これらの Na^+チャネルを遮断し，神経の過敏反応を抑制する。また，C 線維からの刺激により活性化する脊髄後角のニューロンの活動性を抑え，脊髄後根

神経節の発火を抑えることにより，過剰な活動電位を抑制する。

メキシレチンは，肝初回通過効果が小さく，腸管からの吸収が良好であり，生体内利用率が約90%と高いために，経口で効果が期待できる。

[副作用]　リドカインは，刺激伝導抑制作用と心筋抑制作用を有するため，重篤な刺激伝導障害のある患者には禁忌である。リドカインの心血管系の副作用としては，血圧低下，徐脈などがある。重大な副作用としては，中枢神経系の症状（不安，興奮，耳鳴，振戦，末梢知覚異常など）があり，高濃度では意識消失，全身けいれんを引き起こすこともある。抗不整脈薬としての有効域は，1.5〜5.0 μg/mLとされ，10 μg/mL以上で副作用が発現しやすくなる。これらの副作用は用量依存的であるが，全身状態の低下したがん患者では少量でも生じることがあるので，十分な観察を行う。また本剤はCYP3A4で代謝され，活性を有する代謝物の蓄積が神経毒性を引き起こす。

メキシレチンもまた，重篤な刺激伝導障害のある患者には禁忌である。その他の副作用としては，悪心・嘔吐，食欲不振，胃部不快症状などの消化器症状の出現頻度が高い。

4 NMDA受容体拮抗薬

[作用機序・特徴]　NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体は，グルタミン酸受容体のサブタイプの一つで，中枢性感作*1やワインドアップ現象*2の形成など，痛みなどの侵害情報伝達に重要な役割を果たしている（P20，Ⅱ-1-1-3 神経障害性疼痛の項参照）。神経障害性疼痛の発生には，興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が遊離され，NMDA受容体を活性化することも関与している。オピオイドの鎮痛耐性*3に拮抗し，鎮痛効果を増強する。

ケタミンは，従来，麻酔薬として使用されてきたが，帯状疱疹後神経痛，幻肢痛を含むさまざまな神経障害性疼痛を緩和する。本邦で入手可能なケタミン製剤は，静注・筋注製剤であり，2007年から麻薬指定となった。

その他，鎮咳薬のデキストロメトルファン，抗パーキンソン薬・抗A型インフルエンザウィルス薬のアマンタジン，脳循環・代謝改善薬であるイフェンプロジルなどがこの分類に含まれるが，臨床上の有用性についての知見は限られている。

[副作用]　ケタミンは，脳圧を亢進させるため，脳血管障害，高血圧，脳圧亢進症，重症の心代償不全の患者には禁忌である。主な副作用として，眠気，ふらつき，めまいがある。重大な副作用として急性腎不全，呼吸抑制，けいれんなどがあり，特徴的な症状として，幻覚，悪夢などの中枢性作用が知られる。

5 中枢性筋弛緩薬

[作用機序・特徴]　バクロフェンは，$GABA_B$受容体*4の作動薬であり，三叉神経痛，筋痙縮，筋痙性疼痛などに使用される。作用機序としては，シナプス前のカルシウム濃度を低下させ，興奮性アミノ酸の放出を減少させ，後シナプスではカリウムの伝導性を増加させて神経の過分極を起こす。

[副作用]　バクロフェンの主な副作用は，めまい，眠気，消化器症状である。中枢神経系に作用するため，重大な副作用として，意識障害，呼吸抑制などがある。腎排泄であるため腎機能低下時に注意が必要であり，また突然の中止により，離脱症

＊1：中枢性感作
興奮状態にある末梢神経からは二次ニューロンに刺激を伝える興奮性アミノ酸のグルタミン酸（Glu）が放出されるが，感作された末梢神経からはGluに加えてサブスタンスPやニューロキニンAといったタキキニンも放出される。これにより電位依存性Ca^{2+}チャネルからCa^{2+}が放出されるとNMDA受容体が活性化する。その結果，神経細胞が過敏化し，痛覚過敏やアロディニアが発生する。P21参照。

＊2：ワインドアップ現象
繰り返し痛みの刺激が加わると，痛覚神経終末（脊髄後角部）で伝達物質放出が増加し，最初の痛み情報が次に送られてくる痛み情報を増幅し，次第に痛みが増強する現象。

＊3：鎮痛耐性
初期に投与されていた薬物の用量で得られていた鎮痛効果が時間経過とともに減退し，同じ鎮痛効果を得るためにはより多くの用量が必要になること。

＊4：$GABA_B$受容体
中枢神経系ニューロンや星状細胞に発現しているγ-アミノ酪酸（GABA）受容体の一つ。$GABA_B$受容体はG蛋白共役型として機能する。$GABA_B$受容体を介して作用する薬剤に三環系抗うつ薬などがある。

候群（幻覚，興奮，けいれんなど）を呈することがあるため，中止に際しては漸減が必要である。

6 コルチコステロイド

[作用機序・特徴]　骨転移痛，腫瘍による神経圧迫，関節痛，頭蓋内圧亢進，管腔臓器の閉塞などによる痛みに使用される。作用機序は明確ではないが，痛みを感知する部位の浮腫の軽減，コルチコステロイド反応性の腫瘍の縮小，侵害受容器の活動性低下（プロスタグランジン，ロイコトリエンを主とする炎症物質の軽減）などとされる。

鎮痛補助薬としては，作用時間が長く，電解質作用*1が比較的弱いベタメタゾン，デキサメタゾンが広く使用される。プレドニゾロンを代替薬として使用することもある。

[副作用]　主な副作用として，口腔カンジダ症，高血糖，消化性潰瘍，易感染症，満月様顔貌，骨粗しょう症，精神神経症状（せん妄や抑うつ）などがある。投与が長期に及ぶに従い，副作用の頻度も高くなるため，高齢者や合併症を有するハイリスク患者の場合，生命予後を含めて投与開始時期についての十分な検討が必要である。

＊1：電解質作用
電解質のバランスを調整する作用。ステロイドは血中のNaを増加させ，Kを減少させる作用がある。Naの増加は血圧の上昇，Kの減少は脱力感や心不全などを引き起こすことがある。作用の強弱はステロイドの種類により異なる。

7 ベンゾジアゼピン系抗不安薬

[作用機序・特徴]　ベンゾジアゼピン系抗不安薬の作用機序としては，大脳辺縁系，視床，視床下部などに作用し鎮静作用をもたらすとされている。この際に，特異的なベンゾジアゼピン受容体（$GABA_A$受容体*2-Cl^-チャネル複合体）に作用し，抑制性神経伝達物質である$GABA_A$の親和性を高め，Cl^-チャネルの開口により過分極を起こし，神経膜の興奮性が抑制される。また，脊髄反射抑制により，筋の過緊張を緩和するとされている。ジアゼパムは，筋痙縮の痛みに使用される。

[副作用]　ジアゼパムの主な副作用は，眠気，ふらつき，筋弛緩作用である。特に高齢者に対して，ジアゼパムのような長時間作用型薬を使用する場合は，作用が遷延することがあるので，少量から開始し，十分な観察が必要である。

＊2：$GABA_A$受容体
γ-アミノ酪酸（GABA）受容体の一つ。$GABA_A$受容体はCl^-チャネル型として機能する。ベンゾジアゼピン系薬剤などは$GABA_B$受容体を介して作用し，鎮静，抗けいれん，抗不安などの作用をもつ。

8 ビスホスホネート，デノスマブなどの bone-modifying agents（BMA）

[作用機序・特徴]　骨転移痛に使用されるビスホスホネート製剤の基本骨格は，無機のピロリン酸塩の誘導体であり，破骨細胞の活動を抑制し，骨吸収を阻害することにより鎮痛効果を得る。効果は用量依存性である。

デノスマブは，RANKL（receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand）と結合し，破骨細胞およびその前駆細胞膜上に発現するRANKへのRANKLの結合を特異的に阻害する分子標的薬（ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体）である。RANKL経路を介した破骨細胞の形成，活性，生存を抑制し，骨破壊に起因する病的骨折などの骨関連事象（skeletal related event；SRE）の発現を抑制するとされ，鎮痛補助薬に分類するか否かは議論の余地があるが，骨痛改善に関与するという意味で補足的に付記する。

[副作用]　ビスホスホネートの主な副作用は，悪心，めまい，発熱，急性腎不全などであるが，重篤な副作用として顎骨壊死・顎骨骨髄炎が出現することがある。報

告された症例のほとんどが抜歯などの歯科処置や局所感染に関連して発現しており，悪性腫瘍，化学療法，コルチコステロイド治療，放射線治療，口腔内の不衛生，歯科処置の既往歴が要因として挙げられる。必要に応じて適切な歯科検査を行い，本剤投与中は，侵襲的な歯科処置はできる限り避けること，患者に十分な説明を行い，異常が認められた場合には，直ちに歯科・口腔外科を受診するよう注意することが必要である。また，急速点滴により腎不全が出現することがあるため，投与速度にも注意し，投与開始前に腎機能検査を実施し，腎機能による投与量を調節する。

デノスマブの顎骨壊死・顎骨骨髄炎などは，ビスホスホネート製剤と同様であるが，最も注意すべきは重篤な低カルシウム血症の出現である。死亡例に至った症例が報告されたことより頻回に血液検査を行い，血清補正カルシウム値が高値でない限り，カルシウムおよびビタミンＤの経口補充のもとに投与するよう，警告措置となっている。

9 その他

消化管閉塞による痛みに対するオクトレオチド，ブチルスコポラミン臭化物など，特定の痛みに使用する上記以外の薬剤についてはⅢ章推奨の本文を，作用機序・特徴については他項を参照されたい。

（久原　幸）

【文　献】

1）Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment：an evidence based proposal. Pain 2005；118：289-305
2）Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005；Issue 3
3）Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007；Issue 4
4）Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2003；Issue 1
5）Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005；Issue 4
6）Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastasis. Cochrane Database Syst Rev 2002；Issue 2
7）Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006；Issue 3
8）Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005；Isuue 3

【参考文献】

9）Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. Doyle D, Hanks GWC, Cherny NI, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed, Oxford University Press, 2003, p349

5 麻薬に関する法的・制度的知識

麻薬及び向精神薬取締法（以下，麻向法）は，麻薬の濫用による保健衛生上の危害を防止し，一方でその有益性を活用するため，施用や管理について定められた法律である。医療用麻薬であるモルヒネ，オキシコドン，フェンタニル，コデイン，ケタミンおよびメサドンなどが，麻薬として規制されている。

1. 麻薬の取り扱いに関する一般的事項

1 麻薬免許証

医療用麻薬を取り扱う者は，事前に免許を取得する必要がある。医療用として用いられる麻薬の免許には，「麻薬小売業者」，「麻薬施用者」，「麻薬管理者」などがある。いずれも所在地を管轄する都道府県知事の免許を受けなければならない。医師または歯科医師が同一都道府県内の 2 カ所以上の診療施設で麻薬を施用する場合には，主に診療に従事する施設について麻薬施用者免許を取得し，その他の診療施設については従として診療に従事する診療施設として届ける必要がある。また，同一都道府県内ではない診療施設で麻薬を施用する場合には，各々の都道府県で免許証を受けなければならない。（麻向法第 2 条，第 3 条）

2 麻薬管理

麻薬の管理は，麻薬の受払いを記録する帳簿を備え，麻薬の受払いを記録する必要がある。2 名以上の麻薬施用者が診療に従事する麻薬診療施設では麻薬管理者を置き，麻薬管理者が麻薬の受払いの管理や帳簿への記録を行う必要がある。麻薬の保管には，鍵のかかる堅固な保管庫を使用する。麻薬保管庫には麻薬のほか，覚せい剤を一緒に保管することはできるが，それ以外の医薬品，現金及び書類等を保管することはできない。ただし，麻薬の出し入れを頻繁に行う施設にあって，1 日間の麻薬の出し入れを管理するための書類（いわゆる棚表）は除く。（麻向法第 33 条，第 34 条，第 39 条）

3 麻薬の施用・交付

麻薬施用者（医師・歯科医師）でなければ，麻薬の施用や麻薬を記載した麻薬処方せんの交付はできない。ただし，麻薬施用者から施用のために交付を受けた麻薬を患者自身が施用する場合や，麻薬小売業者（保険薬局）から麻薬処方せんにより調剤された麻薬を譲り受けた患者がその麻薬を施用する場合はこの限りではない。（麻向法第 27 条）

4 麻薬の廃棄

古くなったり，変質等により使用しない麻薬，調剤過誤により使用できなくなった麻薬を廃棄する場合は，あらかじめ都道府県知事に麻薬廃棄届を提出し，麻薬取

締員等の立会いのもとで処理される。ただし，麻薬処方せんにより調剤された麻薬は，麻薬管理者が麻薬診療施設の他の職員の立会いのもとで廃棄でき，廃棄後30日以内に調剤済麻薬廃棄届を都道府県知事へ提出する。なお，施用残の廃棄については届け出る必要はないが，麻薬帳簿への記録は必要である。廃棄は焼却，酸・アルカリによる分解，希釈，他の薬剤との混合等，麻薬の回収が困難かつ適切な方法で処理する。（麻向法第29条，第35条）

5 麻薬管理における事故・盗難

アンプル注射剤の破損等による流出事故では，一部を回収できた場合でも医療上再利用できないため，麻薬事故届を提出する。また，管理している麻薬に滅失，盗取，所在不明，その他の事故が起きた場合は，麻薬事故届に必要事項を記載し，速やかに都道府県知事に届け出る。また，麻薬の盗取にあった場合は，速やかに警察署にも届ける。ただし，医療事故（過量投与や誤薬等）は，管理上生じた事故とは異なるため，施設ごとに決められた対応となる。（麻向法第35条）

2. 麻薬に関するよくある質問

1 病院・診療所での取り扱いについて

Q1　入院患者が麻薬を自己管理して服用することはできますか。

A　麻薬の使用や疼痛状況について，自ら痛みの評価と記録ができ，自らの意思で服用できるなど自己管理可能と考えられる入院患者については，レスキュー薬や数日分の麻薬を自己管理し，施用することができます。その際には，服用状況等の記録をとり，使用後は必ず報告してもらう必要があります。また，患者が自己管理する麻薬を不注意で紛失等した場合は，麻薬事故届などを提出する必要はありませんが，紛失の経緯および自己管理継続の適否の評価をカルテに記載してください。なお，病院・診療所の管理に問題がなければそれ以上の対応は不要です。

Q2　病棟，手術室，集中治療室等で麻薬を定数保管できますか。

A　緊急に麻薬を施用する部署では，注射剤，各種内用剤，坐剤，貼付剤を定数保管することができます。定数保管する麻薬は専用の保管庫を用い，施用した際には施設で取り決めた時間内に定数の確認，補充をしておく必要があります。

Q3　自己疾病治療のために麻薬を施用している患者が，海外に麻薬を持ち出すには
どのような手続きが必要ですか。

A　各地方厚生（支）局麻薬取締部に連絡の上，申請書類を入手し，出入国の２週間前までに地方厚生（支）局長に申請書を提出して許可を受ければ患者自身が麻薬を携帯して日本を出入国できます。詳細については，地方厚生局麻薬取締部「麻薬取締官」のホームページ等を参考にしてください。ただし，この許可を受けても，郵送や知人などに託して麻薬を輸出入することはできません。渡航先への麻薬の持ち込みについては日本と異なる法規制が取られている場合がありますので，出発前に各国の在日大使館等に問い合わせください。

Q4　入院時に患者が麻薬を持参してきた場合，そしてそれを廃棄する場合は
どのようにすればよいですか。

A　麻薬帳簿に患者氏名と受け入れ麻薬の品名および数量を，残量に加えずに記載するとともに，麻薬施用者がその継続施用の可否を判断してください。持参麻薬を継続施用する際には，新たに麻薬処方せんを交付する必要はなく，麻薬帳簿に払出しの記録をつけ，診療録には施用状況を記載してください。持参麻薬を継続施用せずに廃棄する場合は，調剤済麻薬の廃棄の手順に従ってください。

2　薬局での取り扱いについて

Q1　在庫不足のため当該麻薬を調剤できない場合，近隣の薬局から借りることは
できますか。

A　あらかじめ管轄する地方厚生（支）局麻薬取締部に必要書類を提出し，麻薬小売業者間譲渡許可を受けた場合は，当該不足分を近隣の麻薬小売業者間で譲渡・譲受することができます。

Q2　麻薬小売業者は麻薬卸売業者から郵送により麻薬を受け取ることはできますか。

A　麻薬小売業者が麻薬卸売業者の業務所から遠隔地にある場合は，麻薬を書留便等の郵送により麻薬卸売業者から譲り受けることができます。ただし，遠隔地の範囲については各都道府県の薬務主管課の指示に従ってください。

Q3　患者の病状等により直接，麻薬を譲り受けることができない場合，患者を看護している看護師に渡すことはできますか。

A　患者や患者家族等から依頼を受けた看護師，ホームヘルパー等にも麻薬を直接譲り渡すことができ，手渡した時点で交付したことになります。その際，その看護師等が患者等から依頼を受けた者であることを確認してください。また，交付された麻薬を患者が指示どおりに服薬していることを患者または患者家族等に随時，確認してください。ただし麻薬注射剤については，麻薬施用者から指示を受けた看護師に対してはアンプルのまま渡すことができますが，患者や患者家族，ホームヘルパー等には薬液を取り出せない構造で，注入速度の設定を変更できない状態で交付してください。

Q4　ファクスにより受けた処方せんで麻薬を調剤できますか。

A　ファクスにより送信された麻薬処方せんの内容に基づき，調剤を開始することができます。後刻，正式な処方せんを受領し，内容を確認してから麻薬を交付してください。患者等が受け取りに来ない場合は，調剤前の麻薬として再利用できますが，再利用できない液剤等を廃棄する場合は，麻薬廃棄届を都道府県知事に提出してください。

3　在宅医療での取り扱いについて

Q1　在宅（介護施設を含む）で使用するために交付された麻薬の取り扱いや，患者等への指導はどのようにしたらよいでしょうか。

A　在宅(介護施設を含む)で施用するために交付された麻薬は，患者等の責任のもとで取り扱うこととなります。介護施設であっても他の医薬品と同様に保管・管理して差し支えありません。そのため人目につかないところに保管すること，他の物と間違って使用しないように扉の閉まる棚等に他の物と区別して保管すること，製剤の安定性を考慮して直射日光を避けて保管することなどを患者や施設職員等に指導してください。また，患者宅等で紛失や盗難にあった場合には，交付された麻薬診療施設または麻薬小売業者に届け出るよう指導するとともに，特に盗難の場合には，速やかに警察に通報するよう説明してください。使用済みまたは未使用で不要となった持続注入器は，交付された麻薬診療施設または麻薬小売業者に持参するよう指導してください。

Q2　在宅患者に対して調剤された麻薬は，当該患者の死後，どのように扱ったらよいでしょうか。

A　飲み残しや不要となった麻薬は，交付を受けた麻薬診療施設または麻薬小売業者に持参するか，近くの麻薬診療施設，麻薬小売業者に持参するように指導してください。ご遺族等から麻薬を引き取った場合は，麻薬管理者または麻薬小売業者が，他の職員1名以上の立会いの下に回収が困難な方法で廃棄し，廃棄後30日以内に「調剤済麻薬廃棄届」により都道府県知事へ届け出てください。

Q3　在宅で使用するために麻薬診療施設および麻薬小売業者より交付された麻薬充填済みの持続注入器が，麻薬診療施設および麻薬小売業者に持参された場合，どのように廃棄すればよいでしょうか。

A　返却された持続注入器は使用の有無にかかわらず，施用残として取り扱ってください。その際，患者氏名，返却および廃棄の年月日，品名等を帳簿に記載する必要があります。もし，患者自身が廃棄したとの報告を受けた場合には，その旨を備考欄等に記載してください。

Q4　院外麻薬処方せんのみを交付している麻薬診療施設でも，麻薬保管庫を設置する必要がありますか。

A　院外麻薬処方せんのみを交付し，麻薬を保管・施用する予定のない診療施設では，必ずしも麻薬保管庫を設置する必要はありません。このような場合，ご遺族等から麻薬を引き取った際は直ちに調剤済麻薬として廃棄してください。また，麻薬診療施設内で麻薬を施用する必要が生じた場合には，施設内に麻薬専用の保管庫を設置するようにしてください（Q2 参照）。

4　麻薬に関する問い合わせ先

Q1　麻薬に関する問い合わせ先や参考資料を教えてください。

A　麻薬の取り扱い等で不明な点については，最寄りの保健所，各都道府県の薬務課もしくは地方厚生（支）局麻薬取締部にお問い合わせください。

また，麻薬を取り扱う際には以下の資料を参考にしてください。

- 「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」（平成 23 年 4 月，厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）
- 「薬局における麻薬管理マニュアル」（平成 23 年 4 月，厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）
- 「麻薬・向精神薬・覚せい剤管理ハンドブック 第 9 版」（財団法人 日本公定書協会 監修，じほう）
- 「医療用麻薬適正使用ガイダンス―がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス」（平成 24 年 3 月，厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）
- 地方厚生局麻薬取締部「麻薬取締官」ホームページ（http://www.nco.go.jp）

（佐野元彦，赤木　徹，細谷　治）

6 患者のオピオイドについての認識

1. 患者はオピオイドをどうとらえているか

1 オピオイドに対する患者の心配は何か

1）海外における患者のオピオイドについての認識

がん患者はオピオイドの使用をためらうことが少なくない。患者の躊躇に関係した認識として，「麻薬中毒」になる心配，「徐々に効かなくなる」ことへの心配，鎮痛薬の「副作用が強い」ことへの心配，痛みが疾患の進行を予期させることによる不安，「医師は痛みについての話をよく思わない」との考えなどが挙げられる。患者がオピオイドの使用を躊躇する要因（barrier）を定量的に測定する手段として最もよく用いられる Barrier Questionnaire では，患者がオピオイドの使用をためらう要因として 8 つの項目が抽出されている（**表 1**）。

終末期がん患者 988 例を対象とした，痛みに関する治療についての米国の大規模調査では，がん患者の約半数が中等度以上の強い痛みを体験していたが，痛みの治療をさらに求めていたのは約 30％にすぎなかった。その理由には，「麻薬中毒の心配」が約 40％，「オピオイドの副作用の心配」が約 30％などが挙げられ，疼痛治療では，単に痛みを緩和するだけでなく，患者のオピオイドについての誤解に働きかけることや，オピオイドの副作用と鎮痛効果のバランスに配慮することが重要であると結論している。また，実際に「いま」痛みを体験しており，オピオイドを使用する選択肢を初めて提示された患者 18 例を対象とした質的研究では，「モルヒネは最後の手段である」，「モルヒネの使用により痛みは取れるが，体が動かなくなることで生活ができなくなり死を早める」と認識している患者が多かった。そのような認識の理由として，「死亡した家族や友人の経験」や「人から聞いた話」，「医師からの説明」が挙げられた。一方，患者は，オピオイドについて「少量から始めて，体にあわなければやめてもいい」と説明されることで，よりオピオイドを受け入れやすくなると述べていた。また，「麻薬中毒」や「徐々に効果がなくなる」ことへの心配を挙げた患者は少なかったことから，「いま」痛みを体験している患者におけるオピオイドの使用の主要なバリアは，オピオイドが「死に向かう過程を安楽に過ごすためだけの手段」と思われることであると指摘している。

表 1　Barriers Questionnaire 8 項目

1）精神依存（「麻薬中毒」）になる
2）徐々に効果がなくなる
3）副作用が強い
4）痛みは病気の進行を示す
5）注射がこわい
6）痛みを治療しても和らげることができない
7）痛みを訴えない患者は「良い患者」であり，良い患者でいたい
8）医療従事者は痛みの話をすることを好まない

以上より，海外の先行研究では，がん患者はオピオイドに対して，①「麻薬中毒になる」といった誤解をもっているため，誤解に対する説明が必要であること，②鎮痛効果とバランスの取れた副作用対策に配慮すること，および③「最後の手段」といった，死を連想させることに対する配慮が重要であることが示唆される。

2）日本における患者のオピオイドについての認識

患者のオピオイドについての認識に関して，日本でもいくつかの研究が行われている。

Morita らの一般人口 5,000 名を対象とした全国調査では，約 30％が「モルヒネは中毒になる」，「モルヒネは寿命を縮める」といったオピオイドについての「誤解」をもっていた。

Akiyama らは外来通院中の転移や再発のあるがん患者 833 例を対象に質問紙調査を行った。73％の患者が「ほとんどのがんの痛みはオピオイドで和らげることができる」と認識している一方で，約 30％の患者が「オピオイドは中毒性がある」，「寿命を縮める」と誤解していた。特に，男性患者がオピオイドに対する誤解を持っていた（$p = 0.03$）。

近藤らは，がん疼痛のためモルヒネを経口投与している外来通院患者 32 例を対象として，Barriers Questionnaire を用いた調査を行った。モルヒネに関する心配として頻度が高かったのは，「病気の進行への心配（「痛みがあるのは病気が重くなっているためである」など）」，「耐性の心配（「痛みが強くなった時に効かなくなる」など）」，「習慣性の心配（「痛み止めの薬は習慣性が起こるので危ない」など）」であった。

Morita らは，緩和ケア病棟に入院中にモルヒネを開始したがん患者 50 例を対象としてモルヒネに関する心配を同定したところ，「精神症状の副作用がある」，「寿命を縮める」，「麻薬中毒になる」との心配が約 40％に認められ，心配の数はオピオイドを開始するかどうかの意思決定に関係していた。

吉田は，がん疼痛で鎮痛薬を使用している 49 例の患者を対象に面接調査を行った。その結果，患者は「痛みのコントロールに対する不満」をもっているが，「医療者に何もしてもらえないため痛みを訴えても無駄」と感じており，さらに，鎮痛薬の使用に関して「依存性に対する懸念」，「副作用への不安」をもっていた。

以上より，海外の研究と同様に，本邦においても，がん患者はオピオイドに対して，①「麻薬中毒になる」，「寿命を縮める」といった誤解をもっているため，誤解に対する説明が必要であること，②鎮痛とバランスの取れた副作用，特に眠気などの精神症状に配慮すること，および③「最後の手段」といった死を連想させることに対する配慮が重要であることが示唆される。

3）オピオイドに対する認識のまとめ

表 2 にオピオイドに対する患者の認識と臨床的対応をまとめた。がん患者がもつオピオイドの認識として，医学的事実と一致しない「誤解」（「麻薬中毒になる」，「寿命が縮まる」，「徐々に効果がなくなる」など）がある場合には，その認識に至った患者個々の背景などを十分に把握したうえで，がん疼痛やオピオイドについての情報を提供していく必要がある。

表２　オピオイドに対する患者の認識と臨床的対応

患者の認識	臨床的対応
「麻薬中毒になる」，「寿命を縮める」などの誤解	・誤解に対する患者の考えを把握する ・上記をもとに，オピオイドに関する説明を行う
副作用への心配	・鎮痛効果とバランスの取れた副作用対策を行う ・精神症状に配慮する
「最後の手段」など，死を連想させること	・「楽になる」だけではなく，オピオイドを使用することで「できないことができる」ようになることを伝える ・死の不安に対する精神的サポートを提供する

また，患者は痛みが取れることだけを希望しているわけではなく，「バランスの取れた疼痛治療」を希望していることを念頭に，副作用への配慮や対策を十分に行うことが必要である。

さらに，オピオイドが最後の手段や死を連想させることによる不安に対しては，疼痛治療を行うことは単に「楽になる」だけではなく，「いまできないことができるようになること」を伝えることや，「いったん始めても，具合が悪ければ相談してやめてもよいこと」，死の不安を念頭に置いた精神的なサポート（否認への配慮）が必要になる。

（廣岡佳代）

【参考文献】

1）Jacobsen R, Møldrup C, Christrup L, Sjogren P. Patient-related barriers to cancer pain management：a systematic exploratory review. Scand J Caring Sci 2009；23：190-208
2）Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, et al. Patient-relatied barriers to management of cancer pain. Pain 1993；52：319-24
3）Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL, Emanuel EJ. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. Lancet 2001；357（9265）：1311-5
4）Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain：symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. Ann Oncol 2008；19：44-8
5）Morita T, Miyashita M, Shibagaki M, et al. Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care：a population-based survey in Japan. J Pain Symptom Manage 2006；31：306-16
6）近藤由香，渋谷優子．痛みのある外来がん患者のモルヒネ使用に対する懸念と服薬行動に関する研究．がん看護 2002；16：5-16
7）Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Concerns of Japanese hospice inpatients about morphine therapy as a factor in pain management：a pilot study. J Palliat Care 2000；16：54-8
8）吉田みつ子．痛みのある癌患者の日常生活の安寧感と痛みのコントロール．日本看護科学会誌 1997；17（4）：56-63
9）Akiyama M, Takebayashi T, Morita T, et al. Knowledge, beliefs, and concerns about opioids, palliative care, and homecare of advanced cancer patients：a nationwide survey in Japan. Support Care Cancer 2012；20（5）：923-31

2. オピオイドの誤解についての医学的真実

1 「オピオイドを使用すると麻薬中毒になる」という誤解

＊：麻薬中毒
医学的には「依存性とは関係なく，大量投与時あるいは慢性的に投与した時に現れる有害反応」，法律用語では「麻薬，大麻又はあへんの慢性中毒」をいう。

精神依存（いわゆる「麻薬中毒＊」）とは，自己制御できずに薬物を使用する，症状（痛み）がないにもかかわらず強迫的に薬物を使用するなどの行動によって特徴づけられる一次性の慢性神経生物学的疾患である（P66，Ⅱ-4-1-13 精神依存・身体依存・耐性の項参照）。

オピオイドはがん疼痛に有効な薬剤であるが，がん患者にとってオピオイドの精神依存は大きな懸念であり，オピオイド導入への障害の一つの要因である。しかし，がん疼痛に対してオピオイドを使用した場合，精神依存が生じることはまれである。がん患者を対象にした 4 つの研究における「精神依存」（研究によって addiction など用いられた定義が異なっている）の発現率は，0/74 例（横断研究），0/148 例（後向き研究），2/100 例（後向き研究）であった。特に，オピオイドを使用したがん患者を追跡したコホート研究では，550 例中 1 例（0.2%）が Portenoy の addiction の基準を満たしたのみである（Højsted J）。

したがって，がん疼痛で精神依存を生じる可能性は非常に低く，がん疼痛に対して精神依存になる懸念がオピオイドの使用を控える理由とはならない。

2 「オピオイドを使用すると寿命が縮まる」という誤解

WHO 方式がん疼痛治療が普及する以前は，「痛みに対してオピオイドを定期的に投与する」ことは少なかった。したがって，がん疼痛に対して，「痛みが耐えられなくなってから」，全身状態の悪化している患者に「いよいよモルヒネの注射」を行うことが多かった。そのため，急激に血中濃度が上昇し，副作用を生じる場合もあったと推測される。このことが「モルヒネは死を早める」という印象を一般の人たちだけでなく医療従事者にも与えたと考えられる。しかし，WHO 方式がん疼痛治療法に基づき，痛みの強さに応じてオピオイドを定期的に鎮痛に必要な量で投与すれば，患者の生命予後に影響を与えないことを，3 つのコホート研究が示唆している。

Bercovitch らは，イスラエルの 1 つの緩和ケア病棟の終末期がん患者 453 例を対象に，オピオイドの使用量と入院から死亡までの生存期間との相関を検討した。入院中に投与された定期およびレスキュー薬のオピオイドの平均投与量をモルヒネ経口投与換算して 300 mg/日以上の群と未満の群とでは，生存期間に有意な差はなかった（15 日 vs 14 日）。また，600 mg/日以上を使用した群，300～599 mg/日を使用した群，300 mg 未満を使用した群の 3 群で比較しても生存期間に有意差はなかった。したがって，オピオイドの投与量は生命予後に影響を与えないと結論した。

Morita らは，日本の 1 つの緩和ケア病棟の終末期がん患者 209 例を対象に，オピオイドの使用量と入院から死亡までの生存期間との相関を検討した。死亡前 48 時間にモルヒネ経口投与換算 600 mg 以上を使用した群，240～599 mg を使用した群，240 mg 未満を使用した群の 3 群で比較して生存期間に有意差はなかった。また，オピオイドの投与量を生命予後の予測式に追加しても説明率の有意な上昇はみられなかったことから，オピオイドの投与量は生命予後に影響を与えないと結論した。

Portenoy らは，米国の在宅ホスピス 13 プログラムでケアを受けた 1,306 例のうちオピオイドの投与を受けた 725 例（がん患者 307 例，42%）を対象に，ホスピスプ

ログラムに紹介されてから死亡までのオピオイドの最大使用量および最終のオピオイドの増加率と，生存期間との相関を検討した。モルヒネ静脈内投与換算 200 mg/日以上を使用した群と，200 mg/日以下を使用した群とでは，モルヒネを大量使用しているほうが生存期間は長かった(47 日 vs 28 日)。生存期間を目的変数として，モルヒネ投与量を説明変数とした回帰分析を行うと，モルヒネ投与量は，原疾患の診断，意識水準，痛みの程度などと同様に生命予後の有意な説明要因であったが，どのモデルも説明率は 10％未満であった。以上から，モルヒネの投与量は生命予後に相関したが，説明率は小さく，オピオイドを必要とした背景の要因（例えば呼吸困難など）の影響を受けている可能性があるため，「オピオイドが生命予後を短縮するかもしれない」との懸念はオピオイドによる鎮痛を差し控える理由にはならないと結論した。

＊＊

以上より，既存の研究の対象は，専門的な緩和ケアを受けている終末期のがん患者に限られているものの，オピオイドの使用が生命予後を短縮するという根拠はない。「オピオイドを使用すると寿命が縮まる」懸念のために，鎮痛のためのオピオイドを差し控えることは妥当ではないと考えられる。

（林ゑり子）

【参考文献】

1）Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients：a literature review. Eur J Pain 2007；11：490–518
2）Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting, A database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. Cancer 1999；86：871–7
3）Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage 2001；21：282–9
4）Portenoy RK, Sibirceva U, Smout R, et al. Opioid use and survival at the end of life：a survey of a hospice population. J Pain Symptom Manage 2006；32：532–40

3. オピオイドの服薬指導

オピオイドの服薬指導の主な目的は，患者の抱えている誤解や懸念を解消しアドヒアランス*を高めること，痛みや副作用に対する適切な対処方法を習得させること，服薬指導時に得た薬物療法上の問題点などを多職種で共有し，その後の疼痛マネジメントに活かすことなどであり，これらを通じて個々の患者の痛みの軽減とQOL 向上に寄与することを目指すものである。

オピオイドに対する誤解や懸念は，がん疼痛治療を受ける患者やその家族にオピオイドの使用を躊躇させるなど，疼痛マネジメントの重大な障壁となる。実際，複数の系統的レビューや無作為化比較試験により，疼痛マネジメントについて患者教育を行うことは，痛みの改善に効果的であることが示唆されており，患者への情報提供や教育的支援は，がん疼痛治療の質を大きく左右すると考えられている。

オピオイドの服薬指導をどのように行うべきかについて，具体的な方法を比較検討した質の高い臨床試験は存在しない。したがって，実際に有効性が実証された教育プログラムを参考に，個々の患者に応じて複数の方法を組み合わせて患者教育を

＊：アドヒアランス（adherence）
患者が主体となって治療方針の決定に参加し，その決定に従って治療を受けること。従来使われてきたコンプライアンス（遵守）よりも医療の主体を患者側に置いた考え方。

行うことになる。以下，先行研究の結果をふまえて，オピオイドの服薬指導の要点を示す。

1 服薬指導におけるコミュニケーション

先行研究より，効果的なコミュニケーションは，患者の満足感，アドヒアランス，情報の想起や理解の促進，心理的ストレスの軽減などと関係することが示唆されている。服薬指導においても，良質なコミュニケーションに基づく医療者と患者との相互理解や信頼関係の構築が基本となる。医療者が患者とのラポールを形成するためには，基本的コミュニケーションスキルとして，温かさ，礼節，受容，傾聴，支持，肯定，保証および共感といった要素が重要である。特にがん患者においては，身体状態が日々変化し得ることを念頭に置き，個々の患者の状況やニーズにあわせて柔軟な対応を図るべきである。

2 痛みとオピオイドに関する正しい認識

オピオイドに関する説明に先立ち，痛みを緩和することの意義や痛みを我慢することの悪影響について伝え，患者・家族に除痛の必要性を認識してもらうことが重要である。痛みや治療効果の判定は，患者の主観的な訴えに基づいてなされるので，痛みの強さや性質を伝える方法を具体的に示し（「痛み日記」の記入など），医療者に積極的に痛みを伝えるように促す必要がある。誤解や懸念からオピオイドの使用に忌避感を抱いている患者に対しては，痛みに対してオピオイドを使用しても精神依存を生じることはなく，生命予後を短縮するという根拠もないことなどを説明する。その際，画一的な説明に終始するのではなく，患者の訴えを傾聴し，実際に心配していることを明確にし，その認識に至った背景など個々の患者のナラティヴ（語り）を尊重したうえで，正しい情報を提供し保証を与えることが望ましい。

3 オピオイドによる疼痛マネジメントと服薬指導

疼痛マネジメントのための治療計画，オピオイドの使用方法，主な副作用とその対策などの詳細について，平易な言葉でわかりやすく説明する。

1）オピオイドの使用方法

オピオイドの開始に際して，まず疼痛マネジメントにおける具体的な目標と治療計画の概要を説明する。

オピオイドの実際の使用方法として，がん疼痛のような持続的な痛みにおいては1日を通じて痛みのない生活を送るために，鎮痛に必要なオピオイドの血中濃度（正確には効果部位濃度）を維持するよう，時刻を決めて一定間隔で使用することの重要性を理解してもらうことが必要である。

フェンタニル貼付剤を用いる場合は，貼付方法を具体的に指導するとともに，発熱や運動による体温上昇，貼付部位の熱源への接触により，吸収量が増大し過量投与となる危険性について注意喚起を行う。入浴する場合は，熱い温度での長時間の入浴は避けるよう伝える。呼吸抑制，意識障害などの症状がみられた場合は，速やかに医療者に連絡するよう患者のみならず家族にも指導する。

突出痛に対しては，患者にレスキュー薬の意義や使用方法を説明し，積極的な使

用を促すことが重要である。突出痛への適切な対処が可能となると，自己効力感*の向上に繋がる。使用に際してはレスキュー薬の効果発現時間，持続時間および使用間隔についても情報提供しておくとよい。体動時痛などの予測可能な突出痛に対しては，事前にレスキュー薬を使用することで予防可能な場合があるので，適切と判断される場合は使用方法を十分に説明する。

患者自己調節鎮痛法（patient-controlled analgesia；PCA）を導入する場合は，PCAの目的や機器の機能を理解してもらうことで，患者自らその時々の状況に応じたレスキュー薬の投与が可能となる。機器の具体的な操作方法，ボーラス投与後の過量投与防止のためのロックアウト時間などの設定について情報提供を行う。

＊：自己効力感（self-efficacy）
自分が，ある具体的な状況において，適切な行動を成功裡に遂行できるという予測および確信。

2）オピオイドの主な副作用とその対策

オピオイドの開始時には，予想される副作用とその対策についての説明をあらかじめ行う。十分な説明がなされていない状況で副作用が発現すると，患者の不安が助長されアドヒアランスを損なうことがある。オピオイドの副作用としては，頻度の高い悪心・嘔吐，便秘および眠気を中心に説明することが実際的である。

［悪心・嘔吐］　患者にとって悪心・嘔吐は最も不快な症状の一つである。オピオイド投与初期あるいは増量時に生じやすく，数日以内に耐性を生じ，症状が治まることが多いことを説明し，悪心時あるいは予防的に使用する制吐薬の服用方法について指導する。また，悪心・嘔吐が生じた際の詳しい状況を報告してもらうと対策が立てやすくなる。

［便　秘］　便秘はオピオイドを投与された患者に高頻度に起こり，重度の便秘は悪心・嘔吐の原因となる場合も多い。また，耐性形成がほとんど起こらないので，下剤の継続的な服用が必要であることを説明する。排便の習慣は個人差が大きいため，もともとの排便習慣と比較し，排便回数，量，硬さおよび排便時の不快感などの変化を報告するよう促すとともに，下剤の自己調節方法を具体的に指導する。

［眠　気］　オピオイド投与初期あるいは増量時に出現することがある。耐性が速やかに生じ，数日以内に自然に軽減ないしは消失することが多い。多くの場合，鎮痛用量よりも投与量が上回ると眠気を生じやすいので，不快な眠気が続いたり，日常生活に支障を来す場合には報告するよう伝える。

［その他の副作用］　その他の副作用としては，せん妄，呼吸抑制，口内乾燥，瘙痒感，排尿障害およびミオクローヌスなどが挙げられる。注意深く副作用を観察し，状況に応じて適宜説明を加えていく。

3）在宅における医療用麻薬の管理

患者が生活を営む在宅においては，医療者の観察が行き届きにくい状況で服薬や薬剤管理が行われるため，患者のみならず家族や介護者にも十分な説明を行う。

在宅における医療用麻薬の管理上の要点は下記のとおりである。まず，医療用麻薬の他者への譲渡は禁止し，乳幼児や小児，ペットの手の届かない場所に保管する。特にフェンタニル貼付剤は，使用済み製剤中にもかなりの量の薬効成分が残存しており，誤って皮膚や粘膜に付着すると致死的となる場合もある。使用済み製剤は家庭ごみとして廃棄できるが，粘着面を内側に貼りあわせ，専用の廃棄袋に入れて封をするなど，小児等が手を触れないように配慮して廃棄する。さらに，不要となっ

た医療用麻薬は，交付を受けた診療施設または保険調剤薬局に持参するよう指導する（P87，Ⅱ-5-2-3 在宅医療での取り扱いについての項も参照）。

4）面談のまとめ

服薬指導の最後には，説明内容を要約し，患者の理解度，気掛かりや疑問の有無を確認する。情緒的なサポートを交えて患者自身が語りやすい雰囲気をつくる。その場で質問がない場合でも，気掛かりや疑問が生じた場合にいつでも質問できることを伝えておく。患者・家族に対して，最後まで責任をもって薬物療法にあたる意思を明示することが重要である。

患者の痛みやオピオイドについての理解は一度で得られるものではなく，継続的な情報提供や教育的支援が必要である。なお，説明内容の要点を平易な言葉でまとめた文書として交付することは，情報の想起や理解の促進に有効である。

個々の患者の痛みを改善し QOL 向上に寄与することを目指し，良質なコミュニケーションと薬物療法に関する専門的視点に基づいて，患者の抱えている苦痛に寄り添いながら服薬指導を展開していくことが重要である。

（安田俊太郎，伊勢雄也）

7 がん疼痛マネジメントを改善するための組織的な取り組み

1. 海外での取り組み

がん疼痛マネジメント*1を改善するためには，基本的な知識や技術に加えて，それらを効果的に活用できるような組織的な取り組みを行うことも重要である。本項では，がん疼痛マネジメントを改善するための組織的な取り組みに関する系統的レビューの結果を中心に要約する。また地域への介入についても取り上げる。

1 医療従事者への教育

がん疼痛マネジメントやオピオイドに関して，①多くの医師はがん疼痛マネジメントの重要性を認識しているが，自分の知識や技術が不足していると感じている，②医師は高用量のオピオイドの使用やオピオイドの副作用に不安をもっている，③系統的な疼痛アセスメントの手段を用いている医師は非常に少ない，④適切な副作用対策を行っている医師は少ない，ことが明らかになっており，がん患者の疼痛マネジメントの改善には，医療従事者への教育が重要であると思われる。1980 年代以降，がん疼痛マネジメントに関する教育への関心が高まり，内科・外科の腫瘍学テキストや医学雑誌でも，がん疼痛が幅広く取り扱われるようになった。全国規模や地域で疼痛マネジメントの教育コースも開催され，医学生や研修医の教育プログラム，看護系教育にも疼痛マネジメントが取り入れられることが増えている。

教育の効果に関する研究では，例えば，米国の医師 20 名，看護師 38 名，患者 105 名を対象に無作為化比較試験が行われ，介入群の医療従事者に対して 5 時間のカリキュラムが 1 回実施された。4 カ月後，介入群の医療従事者から治療を受けた患者では，痛みの NRS*2の平均値が対照群の患者と比べ改善した（3.6→2.8 vs 3.0→3.0，$p=0.05$）。しかし医療従事者がカリキュラムを受けてから 140 日を過ぎるとその改善効果は減少した。

また，米国の在宅訪問看護師 336 名，患者 673 名を対象とした無作為化比較試験では，看護師を 3 群に分け，基本介入群には e-mail を使用して，個々の患者に推奨される疼痛マネジメントに関する情報提供が行われた。拡大介入群には e-mail に加えて，疼痛アセスメントの情報が書かれたポケットカードなどが提供された。対照群には新たな情報提供は行われず，これまでと同じように患者ケアを行った。介入前の患者の痛みの NRS は 3 群ともほぼ同レベルであった（5.3～5.4）。45 日後，痛みの最大値は，対照群 4.5，基本介入群 3.6，拡大介入群 3.3 となり，対照群と拡大介入群で有意差を認めた（$p=0.03$）。痛みの平均値は，対照群 3.7，基本介入群 2.2，拡大介入群 3.1 で，対照群と基本介入群で有意差を認めた（$p=0.05$）。

その他，看護師を対象に，1 時間だけの講義から 3 時間のセッションを 8 週間行うものなど，さまざまな方法が試みられている。その結果，痛みや鎮痛薬処方に関する看護師の知識が増え誤解が減っているが，患者の痛みを改善し満足度を高める効果は証明されていない。医師だけを対象とした教育に関する研究はほとんどない。

*1：**がん疼痛マネジメント**
適切で効果的な疼痛緩和を行うために，患者の体験に焦点をあてた包括的評価，痛みの治療やケア（薬物療法，その他の治療，非薬物療法，ケア）および，継続的な評価を含めた多職種で行う過程である。

*2：**NRS (numerical rating scale)**
痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け，痛みが全くないのを 0，考えられるなかで最悪の痛みを 10 として，痛みの点数を問うもの。P32 参照。

以上より，医師や看護師への教育は患者の痛みを緩和する一定の効果がある可能性があるが，どのような医療従事者を対象にどのような教育を行うことが有効であるか，についての十分なエビデンスはない。

2 がん疼痛アセスメントのルーチン業務化

適切な疼痛マネジメントを行うためには，まず患者の痛みを適切に認識し評価することが必要である。そこで，標準化した疼痛アセスメントを施設のルーチン業務として行い，疼痛マネジメントの改善を図ることが試みられている。

例えば，痛みを５番目のバイタルサインとして捉えて，ベッドサイドチャートにグラフで記入する方法，標準化した疼痛アセスメント用紙や疼痛管理シートを使用する方法，教育セッションとアセスメントツールを組み合わせる方法，施設規模での学際的多職種チームで介入する方法などが行われている。なお本邦では，電子カルテに痛みの評価を取り入れることで痛みのある入院患者をスクリーニングするシステムが試みられている。

こうした方法により，痛みの発見や記録方法について改善を得ることができる。また，疼痛マネジメントに関する患者と医療従事者の満足度を高め，鎮痛薬の適切な処方につながる場合もある。しかし，患者の痛みそのものを改善することは証明されていない。

3 がん疼痛治療の監査（audit）と医療従事者へのフィードバック

看護師や医師を含む多職種チームによる臨床行為の監査と実際に治療を担当している医療従事者へのフィードバックにより，術後患者の痛みの発見が早くなり，疼痛マネジメントが改善することが報告されている。がん患者を対象としたものでは，看護師や患者への教育，疼痛アセスメント，患者の満足度などを組み合わせて監査し，看護師にフィードバックする方法などが行われている。

その結果，看護師の疼痛アセスメントの頻度が増え，看護師や患者の満足度を上げる可能性が示唆されている。しかし，患者の痛みが改善することを示した報告はない。

4 コンピューターを用いた診療支援システム（CDSS）

コンピューターを用いた診療支援システム（computerized decision support system；CDSS）を用い，鎮痛薬の処方開始時期，薬剤の増量や変更，消化器症状への処方などのアドバイスを行うことで，医師の適切な薬剤処方を増やし，副作用を防ぐことが期待されている。しかし，CDSS を用いたこれまでの研究では，患者の痛みを改善する結果は得られていない。その理由として，CDSS では自動的に薬剤が処方されるのではなく医師が最終的に処方を決定することや，対象患者が少数であったことなどが挙げられ，がん疼痛マネジメントにおける CDSS の効果は，今のところ不明である。

5 専門家・専門チームへの相談

がん疼痛マネジメントの良し悪しは，患者を診療する医師の専門性や技量にも左右される。したがって，痛みなどの症状マネジメントの訓練を受けた専門家やチー

ムに相談することは，がん患者の疼痛マネジメントの有効な方法の一つと思われる。

19の研究を対象としたメタアナリシス*では，緩和ケアチームの関わりにより，患者の痛みの軽減（オッズ比：0.38）や他の症状の改善（オッズ比：0.51）が有意にみられ，患者の満足度の向上や疼痛マネジメントの改善が認められる傾向がある。また家族の満足度が向上することも報告されている。

＊：メタアナリシス
あるテーマについて，過去に独立して行われた複数の臨床研究を系統的に収集し，データを統合・解析する統計的手法。

6 地域に対する介入

米国ミネソタ州では，地域のオピニオンリーダーとなる医師と看護師が2日間の疼痛マネジメントに関する教育を受けた後，実行部隊（task force）として地域での啓発活動を15カ月間行った。対照群地域と比較して患者の痛みの出現率や疼痛治療の適切さを示す指標は改善する傾向がみられたが，痛みの強さは改善しなかった。

ドイツのブレーメンでは，地域の医師，薬剤師，看護師，がん患者や家族，公共機関を対象に，がん疼痛について啓発活動が2年間行われ，その前後でのオピオイドの処方状況が検討された。介入地域と対照地域ともに，オピオイド処方を受けた患者数は著変なかったが（19.1%→19.4% vs 15.9%→16.2%），オピオイドの総処方量は介入地域で著増した（210%増 vs 20%増）。しかしこの増加は，以前より高用量の処方を行っていた医師の処方量が増加したものであり，地域全体の改善につながったとはいえないと結論している。

＊＊

以上のように，組織的な取り組みによりがん疼痛マネジメントを改善しようとする試みはいくつかあるが，今までのところ，いずれの方法も改善効果について十分なエビデンスをもっているとはいえない。これまでに行われた研究の多くは，①サンプルサイズやサンプル選択が不適切である，②観察期間や追跡調査が不十分である，③痛みの原因やタイプを分析していない，④アウトカムとして痛みの強さが評価されていない，などの欠点をもっている。無作為化比較試験もほとんど行われていない。

近年，生活習慣病やうつの診療においては，包括的ケアやチームケアによって，服薬アドヒランスの向上，血糖コントロールや抑うつ症状の改善，処方の調整率の増加を示した無作為化比較試験が報告され，がん疼痛マネジメントにおいても，こうしたケアが有効である可能性が期待される。

がん患者の疼痛マネジメントを改善するためには，個々の診療技術の向上とともに，本邦の医療現場にあった組織的な取り組み方法を開発し，検証していくことが必要である。

（西岡弘晶）

【参考文献】

1）Goldberg GR, Morrison RS. Pain management in hospitalized cancer patients：a systematic review. J Clin Oncol 2007；25：1792-1801
2）Jacobsen R, Sjøgren P, Møldrup C, Christrup L. Physician-related barriers to cancer pain management with opioid analgesics：a systematic review. J Opioid Manag 2007；3：207-14
3）Du Pen AR, Du Pen S, Hansberry J, et al. An educational implementation of a cancer pain algorithm for ambulatory care. Pain Manag Nurs 2000；1（4）：116-28

4）McDonald MV, Pezzin LE, Feldman PH, et al. Can just-in-time, evidence-based "reminders" improve pain management among home health care nurses and their patients? J Pain Symptom Manage 2005；29：474-88
5）Morita T, Fujimoto K, Namba M, et al. Screening for discomfort as the fifth vital sign using an electronic medical recording system：a feasibility study. J Pain Symptom Manage 2008；35：430-6
6）Higginson IJ, Finlay IG, Goodwin DM et al. Is there evidence that palliative care teams alter end-of-life experiences of patients and their caregivers? J Pain Symptom Manage 2003；25：150-68
7）Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M, et al. Effectiveness of specialized palliative care：a systematic review. JAMA 2008；299：1698-709
8）Elliott TE, Murray DM, Oken MM, et al. Improving cancer pain management in communities：main results from a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 1997；13(4)：191-203
9）Hoffmann W, Munzinger H, Horstkotte E, Greiser E. A population-based evaluation of an intervention to improve advanced stage cancer pain management. J Pain Symptom Manage 2004；28：342-50
10）Bogner HR, Morales KH, de Vries HF, et al. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence：a randomized controlled trial. Ann Fam Med 2012；10（1）：15-22
11）Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, et al. Treatment adjustment and medication adherence for complex patients with diabetes, heart disease, and depression：a randomized controlled trial. Ann Fam Med 2012；10（1）：6-14

2. 国内での取り組み

1 がん対策基本法と PEACE プロジェクト

2007 年に施行されたがん対策基本法およびがん対策推進基本計画により，がん診療に携わるすべての医師に対して緩和ケア教育の機会提供を図ることが明示された。その国策を推進すべく，日本緩和医療学会は国立がん研究センターおよび日本サイコオンコロジー学会と協力し，厚生労働省からの委託事業として，PEACE（Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education）プロジェクトを立ち上げて，全国各地で開催される緩和ケア研修会の支援事業を行っている。

1）PEACE プロジェクトにおける緩和ケア基本教育の概要

PEACE プロジェクトは，2005 年から日本緩和医療学会が開催していた EPEC-O トレーナーズ・ワークショップを前身としている。EPEC-O は米国で開発された緩和ケア教育プログラムである。そのコンテンツを本邦の臨床で活用できるように修正し，厚生労働省の緩和ケア研修会開催指針に準拠したプログラムに改編して提供しているのが，PEACE 基本パッケージである。

全国各地での緩和ケア研修会は，厚生労働省による開催指針に準拠した内容で開催される。開催指針で示されている必須教育内容に沿って，PEACE プロジェクトでは「緩和ケア概論」，「がん疼痛の評価と治療」，「がん疼痛事例検討」，「オピオイドを開始する時」，「呼吸困難と消化器症状（悪心・嘔吐）」，「気持ちのつらさとせん妄」，「コミュニケーション」，「地域連携/治療・療養の場の選択」といった基本モジュールを作成し，研修会開催・運営の便宜を図り，研修会の内容を標準化することを目的としてパッケージ化している。すべてのモジュールは，医師免許取得 2 年

後の研修医を対象として設定した内容となっており，初学者でも理解可能なレベルを想定して作成されている。またこれらのモジュールを，成人学習理論に則った能動的参加型学習の方法論を応用して展開できるように，緩和ケア研修会の企画責任者およびファシリテーターを育成するための指導者研修会を開催している。

2）PEACE プロジェクトにおけるがん疼痛治療関連モジュールの位置づけと構造

厚生労働省の開催指針には，緩和ケア研修会は総計 720 分以上のワークショップ形式で行われることが明記されている。がん疼痛治療に関しては，計 270 分以上の時間枠を確保することとなっている。内容としては，「がん疼痛の評価と治療」の双方向性講義による基本的知識の学習，「がん疼痛事例検討」でのグループワークによる事例に沿った痛みのアセスメントやマネジメントのシミュレーション，「オピオイドを開始する時」でのロールプレイによるオピオイド処方の演習，の 3 つのモジュールで構成されている。

各モジュールの内容については，国内外の緩和ケア関連学会から発表されるガイドラインや推奨の改訂，世界的に高く評価されている成書の改訂，最新の質の高い研究論文の発表，指導者研修会での質疑応答や各地で開催される研修会からのフィードバック，などを受けて必要に応じた改善を図っている。

（佐藤哲観，今井堅吾）

2　ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラムにおける痛みのマネジメント教育

ELNEC-J（The End-of-Life Nursing Education Consortium-Japan）コアカリキュラム看護師教育プログラム（以下，ELNEC-J）とは，米国の End-of-Life Nursing Education Consortium が開発したプログラムを日本の実状にあわせて改訂したものである。現在，日本緩和医療学会が ELNEC-J 指導者を養成し，全国への普及を図っている。

ELNEC-J は 10 個のモジュールから構成されており，モジュール 2 で「痛みのマネジメント」教育を行う。特に，痛みのマネジメントにおける看護師の役割について考えることに焦点をあてている。内容は，「痛みとは」，「痛みの緩和のバリア」，「痛みのアセスメント」，「痛みに対する薬物療法」，「痛みに対する薬物療法以外の治療」，「痛みのマネジメントに有効なケア」，「患者・家族教育」であり，「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 版」および PEACE プロジェクトのがん疼痛関連教育との整合性を考慮して作成されている。今後も定期的に改訂を重ね，最新の痛みのマネジメント教育が提供できるよう計画している。

（田村恵子，中山祐紀子）

【参考文献】

1）平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究」班．看護師に対する緩和ケア教育（ELNEC-J）．http://kanwaedu.umin.jp/elnec/index.html
2）日本緩和医療学会ホームページ：ELNEC-J．http://www.jspm.ne.jp/elnec/elnec_about.html

8 薬物療法以外の痛み治療法

1 放射線治療

本項は日本放射線腫瘍学会に依頼して作成したものである。

1. がん疼痛治療における放射線治療概論

1 がん疼痛治療における放射線治療の基本的な考え方

放射線治療は多くのがんに伴う局所の症状の改善に有効な手段である。放射線治療においては，治癒を目的とする「根治的」治療から，術後などに用いられる「予防的」治療，症状制御を目的とする「緩和的」治療などいろいろな目的の設定が可能である。

痛みの緩和を目的とした放射線治療は「緩和的」治療の代表的なものであり，その有用性は広く知られているが，有痛性骨転移を除いて無作為化比較試験などエビデンスレベルの高い臨床研究は少ない。この要因として，症状緩和を主目的とした治療が行われるような状況にあっては，患者の病状や全身状態・心理社会的条件のばらつきが大きく，一定の均一化した状況を念頭においた「標準治療」の確立が極めて困難であることが考えられる。

放射線治療の適応となるがん疼痛としては，骨転移および手術適応とならない病的骨折・不全骨折による骨痛，脳転移や原発性脳腫瘍による頭痛，神経や軟部組織などへの腫瘍の浸潤に伴う痛み，腫瘍による肝腫や脾腫などによる腹痛などさまざまなものが挙げられる。これらの痛みについては責任病巣が明確であれば，放射線治療の適応となる。放射線治療には痛みを軽減するだけでなく，痛みの原因である腫瘍に直接働きかけて腫瘍縮小などの効果を得ることにより，他の痛み治療の効果を高めるという役割も期待される。

がんによる痛みの緩和は，原因となるがん病巣の縮小や消失によっても得られる。悪性疾患の診断・治療において早い段階から緩和ケアを導入した場合には，この点も考慮して放射線治療の主目的をどのように設定するかが重要となる。したがって，最適な放射線治療を行うためには，個々の痛みに対して責任病巣を画像診断的に正確に把握し，病状や他治療との組み合わせなども考慮しなければならない。放射線治療の治療範囲やあてる放射線の量（線量/分割）の設定は，治療に対して期待される効果や患者の病状などによってさまざまである。痛みの責任病巣の局所制御により予後の改善が期待される場合や，比較的長期生存が期待される場合には根治的な放射線治療が必要とされる。この場合は，総線量が多く治療期間も長い治療が選択され，治療範囲も可及的に病巣を十分にカバーするように設定される。病状が進行し，放射線治療の効果にかかわらず予後が短いと考えられる場合や，他の治療との組み合わせにより短期間の症状緩和が求められる場合には，有痛性骨転移の１回照射のように短期間で終了し，線量が少なく，有害事象（副作用）が起こ

りにくい治療法の選択が望ましい。また，放射線治療の対象となる腫瘍が大きい場合には，痛みの原因となる部分だけの照射にとどめて全身状態への負担を軽減するようなことも検討する必要がある。

放射線治療の効果による患者の全身状態の改善や，治療中の病状進行などによる悪化に際しては，治療目標の再設定とそれに伴う治療法の変更を要する場合もある。

2 放射線治療の種類

放射線治療とは，放射線そのものまたは放射線によって発生するフリーラジカルなどが細胞内の核（染色体）に変化を引き起こし，細胞分裂を障害することによって，細胞増殖の遅延や細胞死を引き起こすという作用を利用した治療である。

混同されることが多い画像診断的介入治療（interventional radiology；IVR）とは，治療手技そのものに画像診断（＝radiology）が介入するものを指す。代表例として，肝臓の経カテーテル動脈塞栓療法（transcatheter arterial embolization；TAE）や経皮的骨形成術がある。

放射線治療の手段としては，いくつかの種類がある。一概に治療手段別に適応を限ることはできないが，治療の適応や治療装置のある他病院・施設への紹介を考える場合にはそれぞれの特徴を理解しておく必要がある。

1）外照射（体外照射）

一般的に放射線治療という場合，体の外から放射線をあてる体外照射（以下，外照射）を指すことが多い。リニアック（高エネルギー放射線治療装置）・ガンマナイフ®・サイバーナイフ®といった名称は制御系などの機械的な特性の異なる装置名であって，外照射である，という点においては同じである。また，リニアック装置に特殊な機能を付加することによって放射線の集中性を非常に高めた，定位放射線治療（stereotactic radiotherapy；SRT），強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy；IMRT）や，臓器などの位置移動などを画像上で確認して治療位置の調整を行う画像誘導放射線治療（image-guided radiation therapy；IGRT）といったものもあるが，いずれも外照射に関する手法である。

外照射では，専用のフラットな寝台上で仰臥位になり，1日1回行うのが一般的である。状況によって1日に複数回の治療を行うこともある。1回の治療時間には，治療の内容によって多少ばらつきがあるが，数分～十数分を要する。通常は月～金の週5日または4日の治療となるが，治療目標や状況によって変更する場合もある。

この外照射においては，患者には治療中や治療計画（治療のやり方を決めるための画像検査など）にかかる数～十数分（場合によっては数十分）の間，一定の体位を保持することが求められる。場合によっては，固定具などを作成する。がん疼痛治療においては，この体位保持が困難な場合が多く，鎮痛薬との併用を適切に検討することが必要である。

前出のガンマナイフ®，サイバーナイフ®，SRT，IMRT および IGRT には治療範囲を極めて限局し，周辺臓器への影響を少なくした治療が行えるという利点がある。一方で，通常の治療よりも長時間にわたって十分な体位保持が必要であること，比較的高額の医療費がかかり保険適用のない場合も多いこと，施行できる施設に限りがあることなどの欠点もある。患者の社会的状況や予後の見通しなども含めて，

求められる治療目標に見合った手段の選択が必要である。

さらに，陽子線治療・粒子線治療などの先端的な装置による外照射も存在するが，基本的には根治的治療が目標となるような場合を除いては，がん疼痛治療としては一般的ではない。

2）密封小線源治療

Ir-192（イリジウム 192），Cs-137（セシウム 137），Co-60（コバルト 60），Au-198（金 198）などの放射線同位元素を含有した金属製の針や粒などを治療したい部位に留置あるいは刺入することで，局所的な放射線治療を行う方法である。非常にエネルギーの低い放射線を出す放射線同位元素を用いるため，放射線の影響を受ける範囲が限局されるという利点がある。近年普及してきた Ir-192（イリジウム）による高線量率組織内照射装置の場合，1～数 cm 程度の小さな病巣の場合には数十分の治療 1 回で腫瘍を縮小して鎮痛効果を得ることも可能である。しかし，放射性物質の管理上の問題や比較的特殊な治療技術であるために行える放射線腫瘍医（radiation oncologist）や施設が極めて限定されるという問題がある。また，症例によっては入院や全身麻酔が必要な場合があることや，多少観血的で侵襲性を伴うことも考慮しなくてはならない。

3）非密封小線源治療（内照射）

放射性同位元素を含んだ内用剤〔I-131（ヨード 131）〕や注射剤〔Sr-89（ストロンチウム 89）〕を投与し，体内に入った放射性同位元素が一定の機序によって病巣に集積することで，放射線治療を行う方法である。使用される放射性同位元素の発生する放射線のエネルギーや半減期によって，外来での治療の可否や排泄物などの処理への配慮が異なってくるので詳細については各施設の核医学の専門家や放射線腫瘍医などに確認することが必要である。なお，比較的低侵襲な治療法と考えられるが，現時点では臨床データの蓄積段階でもあるので，適応については十分に検討し，治療後は全身的な影響に関する経過観察が必要である。

2. 代表的ながん疼痛治療に対する放射線治療

1 有痛性骨転移に対する放射線治療

1）有痛性骨転移の機序と基本的な考え方

骨転移は，がん疼痛の代表的なものであり，患者の QOL に大きく影響する。その頻度は原疾患により異なるが，例えば肺がん・乳がん・前立腺がんの患者ではその全経過中に高頻度で骨転移を有するようになると報告されている。

骨転移による痛みの発生機序については十分に解明されているとはいえないが，全体像としては以下のように捉えられる。

骨転移の成立過程は，①原発巣から腫瘍細胞が遊離し血管内へ移動する，②腫瘍細胞が血流中で生き残る，③腫瘍細胞が血管から組織へ浸潤し，骨へ定着して微小転移巣を形成する，④転移巣で血管新生が起こり，腫瘍増大して骨融解を引き起こす，というように大別できる。細胞の遊離や移動にはカドヘリンなどの接着因子の機能状態，ケモカイン（白血球を遊走させるサイトカイン，白血球遊走因子），低酸

素や酸性環境，細胞形態の変化などの役割が大きい。骨転移巣の特徴の一つは，炎症時にみられるマクロファージや破骨細胞などの間質細胞間のシグナル伝達が，腫瘍細胞によっても引き出される点である。よって転移巣は炎症と同様に，骨融解と造骨のいずれをももたらしうるが，破壊的骨融解に終わることが多い。PTH-rP*は腫瘍細胞そのものが分泌し破骨細胞の活性を高める。

腫瘍組織そのものは無痛である。転移巣がもたらす痛みは，まず影響を受けた骨に由来する痛みと巻き込まれた周辺の神経の痛みとに大別できる。前者は腫瘍細胞による発痛物質や，骨の内圧の上昇や骨の機械的強度の低下による骨内や骨膜にある感覚神経の終末装置への刺激による痛みであり，後者は腫瘍が神経根などへ直接浸潤し圧迫することで生じる痛みと整理できる。しかし，これらの痛みを明確に区分できないことも多い。

放射線治療による鎮痛効果の機序は十分に解明されているわけではないが，上記の骨転移痛発生のさまざまな段階に働きかけているものと考えられる。

＊：PTH-rP（parathyroid hormone-related protein）
腫瘍細胞が産生する液性因子で，PTH 受容体に結合して PTH と同様の生理活性を発揮し，高カルシウム血症の原因となる。

2）有痛性骨転移に対する外照射

有痛性骨転移に対する外照射は，緩和的放射線治療のなかでは最もエビデンスの得られている領域である。原疾患にもよるが，60～90％の症例で痛みの緩和が得られ，30％程度の患者では治療部位の痛みに対してオピオイドが不要になる。鎮痛効果は，通常，照射開始後 2 週程度から出現し，4～8 週で最大になる。一回線量が多いほど比較的早く痛みが緩和される傾向がある。治療効果持続期間は約 6 カ月程度（中央値）で，一般的には総線量が多いほど，長くなる傾向がある。そのため，2 週～1 カ月を超える予後が期待されない症例は治療の適応とならない可能性が高い。

標準的とされているのは 1 回 3 Gy を 10 回，2 週間で治療する方法（30 Gy/10 回/2 週）である。鎮痛目的の放射線治療としては，8 Gy/1 回，12 Gy/2 回，20～24 Gy/4～6 回など数多くの線量分割法の報告があるが，鎮痛効果という点ではほぼ同等と考えられる。そのため病的骨折・不全骨折や脊髄圧迫を伴わず放射線治療歴のない骨転移（uncomplicated bone metastasis）において，8 Gy/1 回照射は重要な選択肢であり，対象となる骨転移巣の性状についての正確な画像診断などによって適応を判断する必要がある。一方，欧米などの無作為化比較試験などで 8 Gy/1 回照射の痛みの再燃率や骨折のリスクは従来法より高いという報告もあり，予後良好と考えられる場合や荷重長管骨病変については多分割照射のほうが好ましいという考え方もある。また，数カ月以上の生存期間を予測される溶骨性変化では，放射線治療による痛みの緩和だけでなく骨強度を改善する再骨化が期待されるが，多分割照射のほうが再骨化には有利と考えられている。

骨転移が周囲に浸潤する腫瘤を形成している場合や神経の圧迫を伴うような場合には，腫瘍の縮小を図ることが望ましいため，総線量の高い多分割照射が適応となる。末梢神経の圧迫や浸潤による神経障害を伴っている病変に対しては，放射線治療により鎮痛できる割合は 40～60％と低く報告されているので，鎮痛薬，鎮痛補助薬の使用や神経ブロックなどの他治療の併用を検討することも必要である。

1～5 回程度の少ない治療回数の放射線治療を行う場合には，1 回線量が大きくなり，治療部位や治療範囲の広さによっては有害事象がやや強めに認められる可能性がある。そのため，実際の線量分割法を決定するには，患者の意思も尊重したうえ

で，これらの要因を総合的に判断することが大切である。

骨皮質の 3 cm 以上あるいは 50％以上の溶骨性変化を伴い，骨折のリスクが高い長管骨の有痛性骨転移に対しては，整形外科的な予防的固定術の適応を検討する必要がある。固定術後は，固定具の緩みやずれを起こさないために，ある程度長期の生存期間が予測される場合には術後照射を行う。

がんの病状の進行に伴って，痛みの明らかな原因となる骨転移が複数部位に及ぶ場合がある。このような場合，同時に何部位までの放射線治療を行えるかについては明らかな根拠はない。治療部位数が多くなれば，結果として照射範囲が大きくなり全身への影響が出やすくなることや，1 回の治療に時間がかかり体位保持が困難になりやすいなどのデメリットもある。現行の保険診療では，1 回に 2 部位までしか認められていないという現実もふまえて放射線治療部門と十分に相談し，患者個々に応じた判断をする必要がある。

また，一度放射線治療を施行した部位の症状再燃に対する再治療は，治療装置の進歩によって，ある程度の対応は可能な場合もあり，再治療による痛みの緩和もある程度は期待できる。しかし，再治療による重篤な有害事象のリスクは否定できないので，十分な説明を行って同意を得る必要がある。

全身に広がった多発性骨転移で痛みの責任病巣を明確にできない場合は，半身照射という選択肢がある。骨髄抑制や消化器症状（悪心・嘔吐・下痢）などの急性期有害事象（副作用）が比較的強く，補液や制吐薬の前投薬などの十分な全身管理が必要である。鎮痛薬の改良や種々の治療方法の導入によって，現在ではほとんど行われなくなっている。そのため適応については，放射線腫瘍医に十分に相談し検討したうえで，慎重に判断する必要がある。

有痛性脊椎転移において，見落としてはならない病態に，脊髄圧迫症候群がある。腫瘍そのものまたは転移のある椎体の変形によって脊髄が圧迫される状態で，最終的には圧迫された脊髄レベルより遠位側の神経麻痺として完成するため，ADL（日常生活動作）を低下させ，QOL を大きく損なう。初発症状としては，背部痛が多いが，症状と脊髄圧迫のレベルが一致しないことも多いので注意を要する。麻痺によって歩行できなくなった場合，放射線治療を行っても十分に運動機能が回復しないことが多いので，早い段階で治療することが重要である。

3）有痛性骨転移に対する RI（放射線同位元素）治療

Sr-89（ストロンチウム 89）は β 線という弱いエネルギーの放射線を出す物質で，骨転移巣の骨の改変に伴う再ミネラル化に伴って病巣に取り込まれ，治療効果を発現する。取り込まれた Sr-89 は病巣にとどまるため，有効期間は 3 カ月程度である。エネルギーが低いため，投与後数時間後には帰宅可能で外来にて使用可能である。有痛性骨転移の治療について，いくつかの無作為化比較試験では，治療効果の発現が外照射よりやや遅い傾向があるものの，全体の疼痛緩和率などでは外照射と同様の鎮痛効果が報告されている。

本治療の適応を判断するにあたっては，いくつかの点に留意することが必要である。まず，欧米を中心とした無作為化比較試験の対象疾患がほとんど乳がん・前立腺がんであることで，有効性が明確なのは乳がん・前立腺がんの多発性造骨性病変という特定の病態である。しかし，本治療が治療戦略の主力として期待されるべき

広汎な骨転移では効果が低かったという報告もある。骨シンチで集積像を示す病巣以外での効果を期待しにくいこと，腫瘤を形成するような骨転移巣や骨折のリスクの高い溶骨性変化を示す病変に対しては外照射のように脊髄圧迫症候群や骨折を回避するだけの明らかな抗腫瘍効果は期待できないことにも注意が必要である。

半身照射同様，骨髄抑制が重要な副作用である。すでに凝固系に異常を来しているような場合や，化学療法などの影響で骨髄抑制のリスクを有している場合は適応とならない。また，投与された放射性同位元素は体内にとどまるため，骨髄抑制の回復には場合によっては数カ月を要する。そのため，化学療法や全骨盤照射などの骨髄抑制を来す可能性のある抗がん治療が予定されているような状況では，時期を慎重に検討する必要がある。特徴的な副作用はフレア現象と呼ばれる投与後の一過性の痛みの増悪で，20%前後に認められるので，患者への説明および十分な鎮痛薬の調整が必要である。

上記のような点に留意して適切に行えばSr-89は有効な痛み治療の選択肢である。

有痛性骨転移に対するRI（放射線同位元素）治療としてはI-131（ヨード131）による甲状腺がん骨転移の治療が古くから行われている。この治療は，I-131が放出するγ線の透過力が比較的強くて投与量が多いため，患者の体内および排泄物などの放射能レベルが低下するまで特殊病棟への入院を必要とする。そのため施行可能な施設がかなり限られている。

2 脳転移に対する放射線治療

脳転移は頭痛以外にもめまい，悪心・嘔吐，種々の神経障害などを引き起こす。放射線治療はこれらの症状の緩和に用いられる。通常は25～30 Gy/8～10回程度の外照射を行う。治療範囲は，疾患・病変の数と局在部位などによって決定し，線量も病状などによって増減する。脳以外の病変が制御されていて全身状態が良好な単発または3個程度までの脳転移に対しては，外科的切除や定位放射線治療などの積極的治療によって予後が改善する可能性がある。

3 その他のがん疼痛に対する放射線治療

原発巣か転移巣かを問わず，痛みの責任病巣が局在する腫瘍として同定されれば，患者の全身状態が可能な限り放射線治療の適応となる。線量分割方法としては，30 Gy/10回前後が多いが，局所制御を得ることが好ましいと判断されれば50 Gy/25回など根治的放射線治療と同様の治療を行う場合もある。一般的には線量が多いほど十分な局所制御が得られ，症状が緩和されている期間も長くなる。

体表に近い病変などでは，密封小線源治療の良い適応となる場合もある。

（日本放射線腫瘍学会 清水わか子，永倉久泰）

【参考文献】

1）日本放射線腫瘍学会 編．放射線治療計画ガイドライン2012年版，第3版，金原出版，2012；pp277-88
2）Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases：An ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011；79：965-76
3）Berger AM, Shuster JL Jr, Von Roenn JH eds. Principles and Practice of Palliative Care and

Supportive Oncology, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2013；pp13-5
4）Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2011；pp526-47
5）McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D eds. Wall & Melzack's Textbook of Pain, 6th ed, Elsevier, 2013；pp1075-91

2　神経ブロック

本項は日本ペインクリニック学会に依頼して作成したものである。

1．神経ブロック総論

がん疼痛治療の基本は世界保健機関（WHO）のがん疼痛治療法による薬物療法である。この方法により，多くの患者のがん疼痛の治療が可能となっている。ただ，この方法でも，鎮痛効果が得られない場合や薬物の副作用のため継続できない例が10～30％あると報告されている。治療困難ながん疼痛に神経ブロックは良い適応である。また，治療早期に神経ブロックを適応することは，長期にわたりより良い痛みの緩和が得られる可能性がある。

1　神経ブロックとは

神経ブロックとは，局所麻酔薬の投与や神経破壊的処置などにより，末梢から中枢への侵害性入力の伝達を抑制または遮断することにより鎮痛効果を発揮する手法である。オピオイドの投与経路の変更目的に，神経ブロックの手法を用いて硬膜外腔およびクモ膜下腔にオピオイドを投与する方法はこの項に含めることにする。

2　利点と欠点（表 1）

神経ブロックは，薬物療法で起こる副作用（悪心・嘔吐，便秘，眠気，意識障害など）は生じず，即時的な鎮痛効果が得られる利点がある。神経ブロックによって鎮痛を得た結果，鎮痛薬を減らすことができる。ただ，神経ブロックは，痛みの部位，痛みの原因，全身状態，局所の状態などにより，適切なブロック法がない場合や施行できない場合があり，適応が限られる欠点がある。

3　適応と禁忌

神経ブロックの適応（**表 2**）は，オピオイドの全身投与で鎮痛が困難な症例，治療に抵抗する重篤な副作用のため薬物療法の継続が困難な例などである。また，薬物療法による効果が明らかでない初期段階でも，神経ブロックが薬物療法に比して鎮痛効果，QOL，ADL 改善の点で優れていると予測される場合には適応となる。

表 1　神経ブロックの利点と欠点

利　点
1）薬物療法が無効な痛みにも効果が期待できる。 2）薬物療法で起こる悪心・嘔吐，便秘，眠気，意識障害などの副作用がない。 3）鎮痛薬の減量が期待できる。 4）迅速な鎮痛が得られる。
欠　点
1）適応が限られる。 2）感覚・運動障害により ADL が低下する場合がある。 3）重篤な合併症の危険性がある。

表２　神経ブロックの適応

1）オピオイドの全身投与で鎮痛効果が得られない場合 例：神経障害性疼痛，骨転移の痛み，体動痛 2）オピオイドによる治療困難な合併症が発現した場合 例：悪心・嘔吐，便秘，眠気，意識障害など 3）薬物療法より神経ブロックのほうが優れた効果が期待できる場合 例：膵臓がんに対する腹腔神経叢ブロック

表３　がん疼痛に使用される代表的な神経ブロック

1）部位に特異的な神経ブロック 顔：三叉神経ブロック 上肢：腕神経叢ブロック 胸部：肋間神経ブロック 腹部：腹腔神経叢ブロック，下腸間膜動脈神経叢ブロック，上下腹神経叢ブロック 会陰・肛門部：不対神経節ブロック 2）さまざまな部位に使用される神経ブロック トリガーポイントブロック 脊髄神経根ブロック 脊髄神経後枝内側枝ブロック 硬膜外鎮痛法※1 クモ膜下鎮痛法※1 クモ膜下フェノールブロック※2

※1：頸部より尾側の痛みに使用される。
※2：合併症の危険性の少ない，胸部，会陰・肛門部の痛みに適応される。

以前はモルヒネ換算で1日120 mg以上の場合に神経ブロックの適応を考慮することが推奨されていたが，現在のガイドラインではこのような目安は示されていない。神経ブロックを実施する前に，疾患の現況を含む全身状態と予測される経過などの評価を行う。神経ブロックは，程度に差があるがいずれも侵襲的でQOLやADLに影響を及ぼす場合もある。そのため患者・家族にリスク・ベネフィットを十分説明し，同意を得ることが大切である。本邦でがん疼痛に広く適応されている神経ブロックを**表3**に示す。

一般的な禁忌は，出血傾向，止血凝固障害，刺入経路に感染巣がある場合などである。腫瘍により神経の走行や隣接組織などに解剖学的異常を生じている場合，神経ブロックに習熟した医師がいない場合には相対的禁忌である。

4 神経ブロックの課題

抗がん治療と痛みに対する薬物療法の進歩と神経ブロック施行医師の減少により神経ブロックの施行数が減少している。しかし，がん疼痛に神経ブロックを行う意義は明らかである。不十分な鎮痛は，不安，うつ状態を生じ，痛み閾値を低下させ，痛みを増強させるといった悪循環を形成するので，緩和ケア担当者は痛みの緩和を目指し積極的に神経ブロック施行医師と連携を行うことが重要である。

2. 神経ブロック各論

以下に，代表的な神経ブロックを概説する。

1 腹腔神経叢ブロック，内臓神経ブロック

膵臓がんをはじめとするがんによる上腹部痛に有効な方法である。

［特　徴］　クモ膜下ブロック，硬膜外ブロックなどの体性神経ブロックと異なり，感覚・運動への影響が少なく，機能障害が少ないという利点がある。ただ，内臓よりの感覚線維は交感神経と並走しており，本ブロックでは交感神経も同時に遮断され，一過性の低血圧や腸管蠕動の亢進を生じる。

［解　剖］　胃，肝臓，胆嚢，膵臓，脾臓，腎臓，結腸などの上腹部内臓からの求心性神経は，腹腔神経叢内にある腹腔神経節に入り，内臓神経（大，小，最下内臓神経），交感神経幹，白交通枝を通って後根に入り，脊髄後角に至り，脊髄を上行する（**図 1**）。

［適　応］　上腹部内臓のがんによる上腹部痛および背部痛が適応となる。

［方　法］　腹腔神経叢ブロックでは，大動脈前面の腹腔神経叢を遮断し，内臓神経ブロックでは横隔膜脚，椎体前面，大動脈で囲まれるコンパートメント（retrocrural space）内で内臓神経を遮断する（**図 2**）。X 線透視，CT ガイドまたは超音波内視鏡下で行う。

［有効率］　膵臓がんやその他の上腹部の癌患者の 70～90％で長期間の痛みの緩和を

図 1　内臓神経および大動脈周囲の神経叢

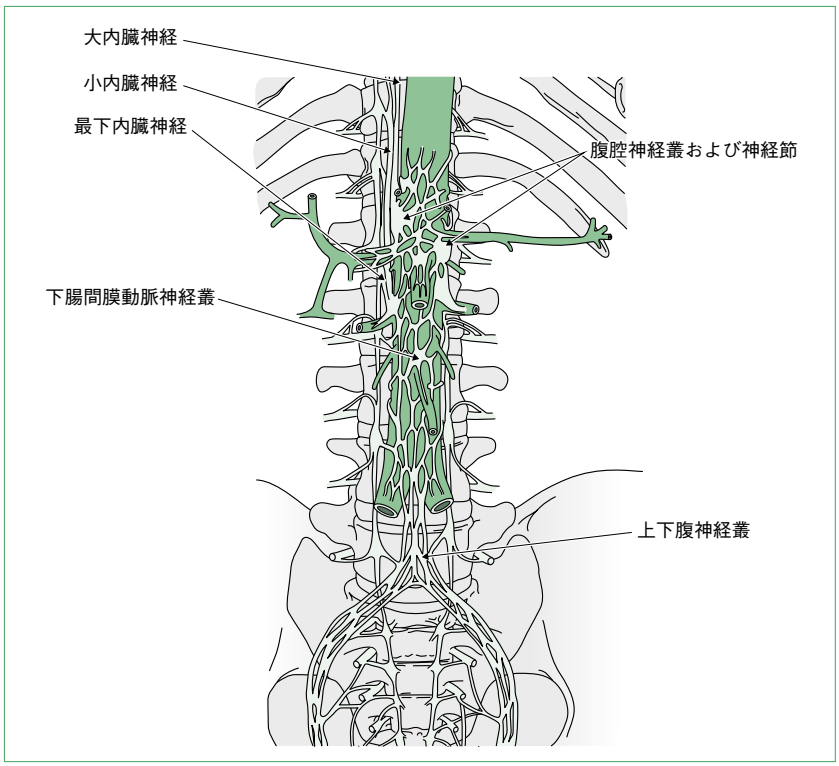


図２　経椎間板アプローチ腹腔神経叢ブロック

大動脈周囲に造影剤の広がりが認められる。

得ることができる。膵臓がんの浸潤度と腹腔神経叢ブロックの効果についての研究では，浸潤度が高くなるほど有効性は低く，浸潤度が低いほど有効率は高かった。

［合併症］　一過性の血圧低下，起立性低血圧（30～40％），アルコールによる酩酊（顔面紅潮，動悸，悪心など）（20～30％），下痢（60～70％）などがあり，非常にまれに対麻痺を生じる。

2　下腸間膜動脈神経叢ブロック

［特　徴］　下部消化管，腹大動脈周囲への浸潤による下腹部痛，腰痛に有用な方法である。運動・感覚，排尿・排便への影響はない。腫瘍やリンパ節浸潤の部位によっては腹腔神経叢ブロック，内臓神経ブロック，上下腹神経叢ブロックなどと併用される。

［解　剖］　横行結腸左半分，下行結腸，S 状結腸，直腸からの求心性神経は，下腸間膜動脈神経叢を経由し遠心性の交感神経と並走し脊髄に入る。

［適　応］　横行結腸左半分，下行結腸，S 状結腸，直腸由来の痛みや，腹大動脈周囲のリンパ節浸潤や腫瘍の浸潤による下腹部痛や腰痛が適応となる。

［方　法］　X 線透視または CT ガイド下にアルコールまたはフェノールを下腸間膜動脈神経叢に注入する。

［有効率］　他のブロックと併用される場合が多く，下腸間膜動脈神経叢ブロック単独での有効率は不明である。

［合併症］　一過性の低血圧および起立性低血圧，下痢，酩酊，アルコール性神経炎，血管穿刺，後腹膜血腫などがある。

3　上下腹神経叢ブロック

［特　徴］　感覚・運動や排尿・排便に影響は生じない。腫瘍やリンパ節の部位によって下腸間膜動脈神経叢ブロックと併用する場合もある。

［解　剖］　上下腹神経叢は，第 2，3 腰内臓神経が大動脈分岐部付近で左右が合して形成される神経叢であり，直腸，前立腺，精嚢，膀胱後半部，子宮頸部，腟円蓋部などの骨盤内臓器からの求心性神経線維を受けている。

［適　応］　直腸，前立腺，精嚢，膀胱後半部，子宮頸部，腟円蓋部などの骨盤内臓器による下腹部痛が適応となる。
［方　法］　X 線透視または CT ガイド下にアルコールまたはフェノールを上下腹神経叢に注入する。
［有効率］　がんによる下腹部痛および骨盤内の痛みの患者の 72％に著効を示したと報告されている。
［合併症］　アルコールによる酩酊，感染（椎間板炎），その他血管穿刺，腸管穿孔，第 5 腰神経損傷，射精障害，膀胱直腸機能障害などがあるが，いずれもまれである。

4　クモ膜下鎮痛法

［特　徴］　オピオイドまたは局所麻酔薬を単独または併用し，クモ膜下腔に投与し痛みの緩和を得る方法で，頸部より尾側の痛みに適応される。クモ膜下鎮痛法は，少量の薬液で確実な痛みの緩和が得られ，モルヒネの全身投与で起こる悪心･嘔吐，便秘，眠気などの副作用が少ない。クモ膜下鎮痛法は，硬膜外鎮痛法に比べて鎮痛効果が確実で長期間安定しているが，本邦では硬膜外鎮痛法ほど普及していない。
［鎮痛原理］　オピオイドは脊髄液中を拡散し，脊髄および脳にあるオピオイド受容体に作用し鎮痛効果を発揮する。モルヒネは水溶性であり，脳脊髄液中を拡散し，脊髄や脳の広範囲に作用し鎮痛効果を示す。局所麻酔薬は神経線維の Na^+ チャネルを遮断し神経伝導を抑制・遮断し鎮痛効果を示す。
［適応および禁忌］　頸部より尾側の薬物療法が困難な痛みに適応される。一般的な神経ブロックの禁忌事項に加え，頭蓋内圧の亢進状態は禁忌である。
［方　法］　本邦では，モルヒネ投与用の体内埋め込み型ポンプが認可されていないため，クモ膜下カテーテルの薬液注入端を皮下に通し体外に出す方法と，皮下に注入用のポートを留置する方法が行われている。一般にオピオイドはモルヒネが，局所麻酔薬はブピバカインが使用される。モルヒネは広範囲に鎮痛効果を発揮するためカテーテル先端の位置を厳密にする必要はないが，ブピバカインは注入部位を中心に鎮痛効果を発揮するので痛みに相当する髄節にカテーテル先端を位置させる。硬膜外腔に腫瘍が浸潤している場合には，髄液還流障害を来す可能性があるため，カテーテル先端を腫瘍より中枢に位置させる。モルヒネの 1 日投与量は，ブロック前の経口モルヒネ換算の 1/300～1/100 とし，ブピバカインは 10～20 mg/日で開始し痛みに応じ調節を行う。
［有効率］　オピオイドの全身投与で効果がなかった患者に対してモルヒネを用いたクモ膜下鎮痛法が有効であったとの報告は多いが，質の低い無作為化比較試験しかないため，がん疼痛に対するクモ膜下鎮痛法は弱い推奨である。一方，本邦では，モルヒネとブピバカインの併用投与が一般的である。この投与法は，硬膜外鎮痛法の無効例に有効であり，またいろいろな部位の痛みに対する有効例が報告されている。モルヒネのみの投与では，クモ膜下投与が全身投与に比して，鎮痛効果および副作用の点で優れている。ブピバカイン併用例では，オピオイドのみによるクモ膜下鎮痛法で治療が困難であった神経障害性疼痛をはじめとする痛みの患者の 70～80％に有効であったと報告されている。
［合併症および副作用］　合併症として感染，髄膜炎，硬膜外血腫，神経損傷などがある。また，カテーテル周囲から髄液漏が起こることがある。他に，オピオイドによ

る呼吸抑制や眠気，尿閉，瘙痒感，局所麻酔薬による脱力や尿閉，低血圧，カテーテル関連のトラブル（屈曲，閉塞，脱出，周囲組織の炎症性肉芽）などがある。

5 硬膜外鎮痛法

［特　徴］　硬膜外鎮痛法は，局所麻酔薬を単独またはオピオイドを混合し硬膜外腔に注入する方法で，頸部より尾側のがん疼痛，非がんの痛み治療法として広く行われている。

［鎮痛原理］　硬膜外腔に投与された局所麻酔薬は，神経根，脊髄に作用し神経伝達を抑制・遮断し，オピオイドは脊髄および脳のオピオイド受容体に作用しシナプス伝達を抑制し鎮痛効果を発揮する。

［適応と禁忌］　頸部より尾側の各種の痛みに適応されている。また，侵襲的なブロックを施行するまでの架橋的鎮痛法として行われる。一般的な神経ブロックの禁忌事項に加え，頭蓋内圧の亢進状態は禁忌である。

［方　法］　硬膜外鎮痛法には，神経ブロック針で薬液を注入する単回法とカテーテル留置し持続的に投与する持続法がある。持続法には，薬液注入端を皮下に通し体外に出す方法と皮下に注入用のポートを留置する方法が行われている。硬膜外腔へのモルヒネ投与は，経口投与の 1/10 量で同等の鎮痛効果が得られる。

［有効率］　がん疼痛に対する硬膜外鎮痛法は臨床現場では多く施行されているが報告は少ない。硬膜外鎮痛前の内服治療と比較して，硬膜外鎮痛法により鎮痛効果が改善した例が 100%，76%であったとする 2 つの後ろ向き検討を行った報告がある。

［合併症］　合併症として感染，髄膜炎，硬膜外血腫，硬膜外膿瘍，神経損傷などが起こる可能性がある。他に，局所麻酔薬による筋力低下や尿閉，低血圧，オピオイドによる呼吸抑制や眠気，尿閉，瘙痒感がある。長期間の硬膜外鎮痛では硬膜外腔の線維化や炎症，カテーテルトラブル（閉塞，断裂，移動など）が起こり，鎮痛効果の減弱や注入時痛を生じる。

（日本ペインクリニック学会 坪田信三，平川奈緒美，小杉寿文，長櫓　巧）

【参考文献】

1）Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al；European Palliative Care Research Collaborative（EPCRC）；European Association for Palliative Care（EAPC）. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain：evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012；13：e58-68
2）Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F；ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain：ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011；22（Suppl 6）：vi69-77
3）Serban S, Bruno PF. New interventional strategies for the treatment of cancer pain. Topics in Pain Manage 2009；25（5）：1-7
4）de Oliveira R, dos Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. Pain 2004；110：400-8
5）Vissers KC, Besse K, Wagemans M, et al. 23. Pain in patients with cancer. Pain Pract 2011；11：453-75
6）がん疼痛に対する神経ブロックの役割と実際の治療法．日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 編．Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛ガイドライン，真興交易医書出版部，2000；pp107-14
7）National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain（version 1. 2012）
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf

8）Curatolo M, Bogduk N. Diagnostic and therapeutic nerve blocks. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, et al eds. Bonica's Management of Pain, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010；pp1401-23
9）Zara C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors：a critical review of the literature. J Pain Symptom Manage 2002；24：526-42
10）Cervero F. Sensory innervation of the viscera：peripheral basis of visceral pain. Physiol Rev 1994；74：95-138
11）Loukas M, Klaassen Z, Merbs W, et al. A review of the thoracic splanchnic nerves and celiac ganglia. Clin Anat 2010；23：512-22
12）Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain：a meta-analysis. Anesth Analg 1995；80：290-5
13）Akhan O, Altinok D, Ozmen MN et al. Correlation between the grade of tumoral invasion and pain relief in patients with celiac ganglia block. AJR Am J Roentgenol 1997；168：1565-7
14）Kumar A, Tripathi SS, Dhar D, et al. A case of reversible paraparesis following celiac plexus block. Reg Anesth Pain Med 2001；26：75-8
15）Kitoh T, Tanaka S, Ono K, et al. Combined neurolytic block of celiac, inferior mesenteric, and superior hypogastric plexuses for incapacitating abdominal and/or pelvic cancer pain. J Anesth 2005；19：328-32
16）Bosscher H. Blockade of the superior hypogastric plexus block for visceral pelvic pain. Pain Pract 2001；1：162-70
17）井関雅子．上下腹神経叢ブロック―透視下アプローチ．ペインクリニック 2011；32：S181-7
18）de Leon-Cassaola OA, Kent E, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. Pain 1993；54：145-51
19）Swarm RA, Karanikolas M, Cousins MJ. Injections, neural blockade, and implant therapies for pain control. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2011；pp734-55
20）大澤匡弘，中川貴之，成田　年．薬理学的知識．日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編，がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版，東京，金原出版，2010；pp35-6
21）Baker L, Lee M, Regnard C, et al. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. Palliat Med 2004；18：507-15
22）Bennett G, Serafini M, Burchiel K, et al. Evidence-based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. J Pain Symptom Manage 2000；20：S12-36
23）Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain 1999；79：1-13
24）Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain：impact on pain, drug-related toxicity, and survival. J Clin Oncol 2002；20：4040-9
25）Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P；European Palliative Care Research Collaborative（EPCRC）. Spinal opioids in adult patients with cancer pain：a systematic review：a European Palliative Care Research Collaborative（EPCRC）Opioid Guidelines Project. Palliat Med 2011；25：560-77
26）Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, et al. Epidural versus intrathecal morphine-bupivacaine：assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain. J Pain Symptom Manage 1990；5：18-26.
27）Sjöberg M, Appelgren L, Einarsson S, et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in "refractory" cancer pain. I. Results from the first series of 52 patients. Acta Anaesthesiol Scand 1991；35：30-43
28）Sjöberg M, Nitescu P, Appelgren L, et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain. Results from a morphine：bupivacaine dose regimen of 0.5：4.75 mg/ml. Anesthesiology 1994；80：284-97
29）柳本富士雄，森山萬秀，福永智栄，他．がん性疼痛におけるインターベンション治療の役割―硬膜外ブロック．ペインクリニック 2007；28：624-32
30）Bedder MD, Burchiel K, Larson A. Cost analysis of two implantable narcotic delivery systems. J Pain Symptom Manage 1991；6：368-73
31）Smitt PS, Tsafka A, Teng-van de Zande F, et al. Outcome and complications of epidural analgesia in patients with chronic cancer pain. Cancer 1998；83：2015-22

3　経皮的椎体形成術（骨セメント）

本項は日本インターベンショナルラジオロジー学会に依頼して作成したものである。

1. 経皮的椎体形成術の概要

経皮的椎体形成術は，椎体骨の脆弱化した部位に画像誘導下に経皮的に針を刺入し，骨セメント製剤を注入することにより，椎体骨の脆弱さを補強する治療法である。1984年にフランスから報告されて以降，1990年代に急速に普及し，現在は欧米を中心に骨粗しょう症の治療法の一つとして広く行われている。

その原理は，骨セメント製剤の注入により骨を補強し，荷重による椎体骨の変形（きしみ）を抑制して，荷重時の痛みを緩和するものである。この他にも，骨セメント製剤の凝固時の発熱や化学毒性による直接的な抗腫瘍効果の可能性も指摘されているが，詳細は明らかになっていない。このため，骨粗しょう症に限らず，原発性あるいは転移性腫瘍により椎体骨が脆弱化した場合にも，同様の原理で痛みを緩和することが可能であり，がん疼痛としての椎体骨の腫瘍性疼痛に対する治療法として活用されている。

2. 適　応

明確なエビデンスをもって緩和ケアにおける椎体形成術の適応を示す資料はない。ここでは，日本腫瘍IVR研究グループで行われた臨床試験（JIVROSG-0201）の結果から，現時点における臨床現場での判断に役立てることが可能なものを抜粋して示す。以下の5項目すべてを満足する場合が，椎体形成術の適応と考えられる。また，保険診療では同時に治療できるのは4椎体以内と制限されている。

（1）椎体の腫瘍性病変による体動時疼痛

体動時に出現あるいは増強する痛みで，その原因が椎体骨の脆弱化に起因すると考えられるもの。現時点で，放射線照射や薬物療法などの既存の治療法に先行して行うことを妥当とするエビデンスはないが，荷重により椎体骨の破壊が進む可能性が強い場合，骨折の危険性から運動制限が必要な状況下では，先行しての施行を考慮することは許容されると考えられる。なお，活動性炎症（結核性椎体炎，感染性椎体炎）は否定されている必要がある。

（2）腫瘍が脊柱管に大きく露出していない

骨セメント製剤の脊柱管への漏出の危険性を回避するため，脊柱管との境界を形成する椎体後壁が概ね維持されていることが望ましい。ただし，骨セメント製剤漏出の危険性については技術的な要因が大きいため，最終的な判断は個々の症例の状況や術者の判断に委ねざるをえない。

（3）著しい出血傾向がない

（4）解剖学的に穿刺針の刺入が可能

上部胸椎～頸椎は技術的難易度が増し，相対的にリスクも高くなるため適応は慎重に判断する必要がある。また，圧迫骨折による椎体骨の扁平化が高度な場合は，

穿刺針の刺入が難しい場合がある。

(5) 処置に要す体位の保持が可能

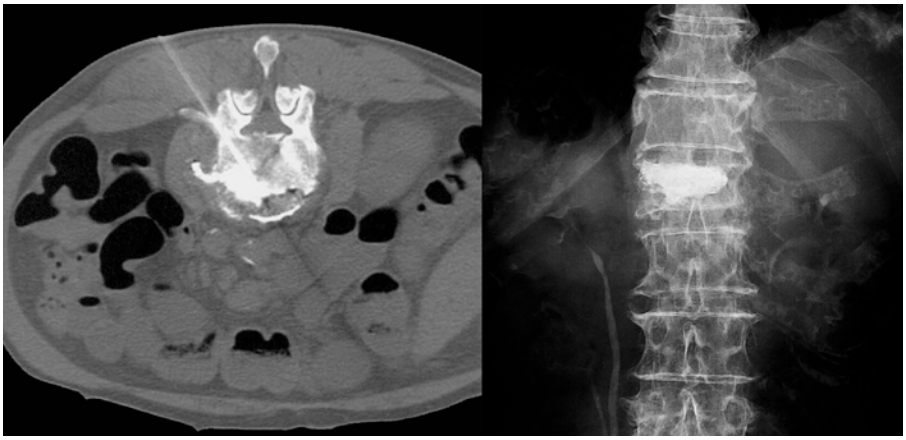
多くは腹臥位で施行される。麻酔などの全身的な管理により可能であれば問題ない。

3. 手技の概要

従来，整形外科で使用される骨セメント製剤が用いられていたが，2009 年 12 月に本治療用の製剤である SpinePlex が本邦で薬事承認された。椎体骨の穿刺には骨生検針が使用され，X 線あるいは CT ガイド下に穿刺針を刺入する。注入された骨セメントの椎骨外への漏出を防ぐため，中部胸椎～腰椎では横突起を介して刺入する方法が一般的である。穿刺針先端の位置についても，同様に骨セメントの漏出，特に脊柱管内への漏出を防ぐため，椎体骨の前 1/3 付近が適切とされている。ただし，腫瘍による骨破壊部位に骨セメントを注入することが重要であるため，骨破壊部位の局在により最適とされる位置は変更される場合がある。また，十分な骨セメント製剤の注入を行うため左右両側から 2 本の針を穿刺する場合もある。しかし，注入される骨セメント製剤の量と効果とは必ずしも一致せず，腫瘍による疼痛治療が目的の場合には 1 本で施行される場合が多い。

骨セメントの注入は，リアルタイムに X 線あるいは CT 透視で骨セメント製剤の広がりを確認しながら行う。骨セメント製剤は注入は，1 mL のシリンジに分注する方法や専用の器具を用いる方法がある（**図 3**）。目的とする部位への骨セメント製剤の注入が完了したことを X 線透視あるいは CT にて確認した段階で，穿刺針を抜針する。抜針後は 2 時間程度のベッド上安静の後，術前の安静度まで復帰し，翌朝からは鎮痛効果の度合いにあわせ活動範囲を拡大する。椎体形成術自体による痛みは一般に軽微であり，穿刺部の局所麻酔と必要に応じて軽い鎮痛薬を使用するのみで十分である。しかし，手技中は原則として腹臥位を維持する必要があり，手技中の体位維持が問題となる場合には，全身的な鎮静や麻酔も考慮される必要がある。技術的な難しさにもよるが，1 椎体骨に要する時間は概ね 30～40 分程度であるため，

図 3　椎体に刺入された穿刺針（左：CT）と注入された骨セメント（右：単純 X 線）



複数部位の椎体形成術を一期的に行うことも可能である。また，多椎体を同時に治療する際には同一体位を維持する時間が延長するため，局所麻酔のみで4椎体以上を同時に治療することは容易でない。なお，保険診療では1度の手術での治療椎体は4椎体以内と制限されている。

4. 成　績

海外，国内を問わず，悪性腫瘍症例に対する椎体形成術は，骨粗しょう症に混じる形で実臨床として行われた結果についての後向き集計による報告のみであり，前向き研究として行われたのは本邦で行われた前述のJIVRSG-0202だけである。よって，ここではその結果の概要を示す。

本試験は，有痛性椎体悪性腫瘍に対する経皮的椎体形成術の安全性ならびに臨床的有効性の評価を目的として，primary endpointを安全性の評価，secondary endpointsを臨床的有効性の評価，有害事象の発現頻度・程度として行われた第Ⅰ/Ⅱ相試験であり，国内10施設より症例33例が登録された。登録例の内訳は，男性16例，女性17例，平均年齢62歳，PS 0が1例，PS 1が2例，PS 2が12例，PS 3が13例，原発巣は肺がん7例，乳がん7例，大腸がん7例，肝臓がん4例，骨髄腫3例，膵臓がん2例，舌がん1例，食道がん1例，皮膚がん1例であり，治療椎体数は42椎体で，その内訳は，胸椎19例，腰椎23例，溶骨性35例，混合性5例，造骨性2例，平均椎体圧潰率75.8%であった。

結果として，原疾患の進行による30日以内の死亡2例を除き，NCI-CTC Grade 4以上の有害事象発現はなく，Grade 3の穿刺部からの出血(用手圧迫により止血)，Grade 2の低アルブミン血症が認められたのみであった。手技の完遂率は100%で，有効率は1週間目の測定において，著効：VAS値が0〜2となる，または治療前より5以上低下，有効：VAS値の低下が2以上5未満，無効：上記以外の場合とする判定規準にて，著効20例（61%），有効3例（9%），無効10例（30%），有効率70%（95%信頼区間：51〜84%）であり，疼痛緩和までの期間は，平均2.4日（SD：3.2日），中央値1日であった。なお，治療後4週目の効果は，著効73%，有効12%，無効15%，有効率83%とさらに上昇していた。また，対象例の生存期間中央値は194日（SD：240日）であった。

以上の結果より，JIVROSG-0202試験では，「有痛性椎体悪性腫瘍に対する経皮的椎体形成術は許容される安全性と実行性，70%程度の有効率を有し，かつ効果発現までの期間が1日程度と極めて短く有効な治療法である」と結論している。なお，文献的には，有害事象として，痛みの悪化，軽度の発熱，神経根の症状悪化，軽度の心機能低下などの軽度なものが10%程度に，また肺塞栓症，アナフィラキシーショック，脊髄圧迫による永久的脊髄障害，死亡などの重篤なものが1%以下ながら報告されている。

5. 本邦の状況と椎体形成術の扱い

椎体形成術が有痛性椎体悪性腫瘍に対し，臨床的に良い結果を示す場合のあることは紛れもない事実である。しかしながら，その成績について十分な情報が蓄積さ

れているとは言い難く，特に対象とすべき症状の範囲，安全に施行しえる限界，他の治療法との組み合わせ，まれな有害事象の頻度など，国内外を問わず多くの検討課題が残されている。一方，国内では，骨粗しょう症に対する椎体形成術と同列に語られる場合が多いため，整形外科医を含めさまざまな意見が混在し，十分なコンセンサスは形成されていない。

経皮的椎体形成術は2012年に保険収載され，日常診療で施行できるようになった。経皮的椎体形成術に使用する骨セメント製剤および器具は2009年12月に薬事承認された製品があり，これを用いて行うこととなる。

経皮的推体形成術は有用な治療選択肢の一つであるが，施行するうえで最も重要なことは，「この治療法が有効性はあるものの一定のリスクをもち，かつ，その内容について十分な臨床データが蓄積されていない」という事実を正しく患者に伝え，その不確実性について十分な理解を得たうえで同意をとる慎重な姿勢である。また，実施については，適応の判断も含め，その技術についての知識を有するIVR専門医と連携して行うことが望まれる。加えて痛みの原因についての判断には，神経内科医や整形外科医，麻酔科医などの判断が必要になる場合があり，さらに頻度が低いとはいえ，種々の合併症に対する緊急対応には整形外科医，麻酔科医の援助が不可欠であり，これらの診療科の連携が得られる状況下で行われる必要がある。

（日本インターベンショナルラジオロジー学会　荒井保典）

【参考文献】

1）Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. Neurochirurgie 1987；33：166-8
2）Cotten A, Boutry N, Cortet B et al. Percutaneous vertebroplasty：state of the art. Radio graphics 1998；18：311-20
3）馬場康貴，大久保幸一，濱田健司，他．転移性溶骨性骨腫瘍に対する経皮的椎体形成術（経皮的骨セメント局注療法）の1経験例．日医放会誌 1997；57：880-2
4）小林　健，高仲　強，松井　修，他．CT透視を用いた経皮的椎体形成術の有用性．IVR会誌 1999；14：343-8
5）Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. Spine 2000；25：923-8
6）Weill A, Chiras J, Simon JM, et al. Spinal metastases；indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. Radiology 1996；199：241-7
7）Murphy KJ, Deramond H. Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. Neuroimaging Clin N Am 2000；10：535-45
8）Padovani B, Kasriel O, Brunner P, et al. Pulmonary embolism caused by acrylic cement；a rare complication of percutaneous vertebroplasty. AJNR 1999；20：375-7
9）Chiras J, Depriester C, Weill A, et al. Percutaneous vertebral surgery. Technics and indication. J Neuroradiol 1997；24：45-59
10）Grados F, Depriester C, Cayrolle G, et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. Rheumatology 2000；39：1410-4
11）Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. Cancer J 2002；8：194-206
12）Kaufmann TJ, Jensen ME, Ford G, et al. Cardiovascular effects of polymethylmethacrylate use in percutaneous vertebroplasty. AJNR 2002；23：601-4
13）McGraw JK, Heatwole EV, Strnad BT, et al. Predictive value of intraosseous venography before percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol 2002；13：149-53
14）Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. Radiology 2004；232：846-53
15）Cheung G, Chow E, Holden L, et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with intractable

pain from osteoporotic or metastatic fractures：A prospective study using quality-of-life assessment. Can Assoc Radiol J 2006；57：13-21
16）Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, et al. Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group（JIVROSG）：Phase Ⅰ/Ⅱ clinical study of percutaneous vertebroplasty（PVP）as palliation for painful malignant vertebral compression fractures（PMVCF）：JIVROSG-0202. Ann Oncol 2009；20：1943-7

Ⅲ章　推　奨

● 推奨の概要

1 共通する疼痛治療

1 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者
2 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，
　または，中等度以上の痛みのあるがん患者
3 オピオイドが投与されている患者
　① 持続痛が緩和されていない場合
　② 突出痛が緩和されていない場合

2 オピオイドによる副作用

1 悪心・嘔吐
2 便　秘
3 眠　気
4 せん妄

3 がん疼痛マネジメントにおける患者教育

4 特定の病態による痛みに対する治療

1 神経障害性疼痛
2 骨転移による痛み
3 膵臓がんなどによる上腹部の痛み
4 胸部の痛み
5 直腸がんなどによる会陰部の痛み
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）
7 消化管閉塞による痛み

●推奨の概要●

OVERVIEW

●痛みの包括的評価…1（→P29）
（痛みの原因の評価，痛みの評価）

●原因に応じた対応…1
・がんによる痛み
（外科治療，化学療法，放射線治療）
・がん治療による痛み
・がん・がん治療と関連のない痛み
・オンコロジーエマージェンシー
・特定の病態による痛み…5（→P220）

神経障害性疼痛（→P220）
●鎮痛補助薬
（抗けいれん薬，抗うつ薬，NMDA受容体拮抗薬，抗不整脈薬，コルチコステロイド）
●神経ブロック

上腹部の痛み（→P239）
●神経ブロック（腹腔神経叢ブロックなど）

胸部の痛み（→P244）
●神経ブロック

会陰部の痛み（→P248）
●神経ブロック（サドルブロックなど）

骨転移による痛み（→P234）
●BMA（ビスホスホネート，デノスマブなど）
●神経ブロック

悪性腸腰筋症候群による痛み（→P253）
●筋弛緩薬
●神経ブロック

消化管閉塞による痛み（→P258）
●消化管分泌抑制薬
●コルチコステロイド

●共通する疼痛治療…2（→P128）
（非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療）

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛み（→P128）

●NSAIDs
または アセトアミノフェン
●NSAIDsでは消化性潰瘍の予防薬の投与を検討

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛み（→P137）

●オピオイドの開始
（コデイン，トラマドール，モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル）
●悪心・嘔吐，便秘の対策を検討

●患者教育…4（→P212）
○患者個別に応じた教育
○継続して行う
○教育内容
・痛みとオピオイドに関する正しい知識
・痛みの治療計画と具体的な鎮痛薬の使用方法
・医療従事者への痛みの伝え方
・非薬物療法と生活の工夫
・セルフコントロール

持続痛が緩和されていない場合（→P155）

オピオイドによる副作用
- あり → ●副作用の対処と定期投与量の増量 ●オピオイドスイッチング
- なし → ●定期投与量の増量

鎮痛効果不十分な場合
●非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用
●オピオイドスイッチング
●他のオピオイドを追加
●投与経路の変更
●鎮痛補助薬とオピオイドを併用
●神経ブロック

突出痛が緩和されていない場合（→P169）

●レスキュー薬の投与
●突出痛の分類による治療
- 予測できる突出痛
  - ●誘発する刺激を避ける
  - ●刺激の前にレスキュー薬を投与
- 定時鎮痛薬の切れ目の痛み
  - ●定期投与量の増量
  - ●投与間隔の短縮

鎮痛効果不十分な場合
●非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用
●レスキュー薬の増量
●定期投与量の増量
●神経ブロック

●オピオイドによる副作用…3（→P181）

悪心・嘔吐（→P181）
- ●原因の評価，原因に応じた対応
- ●オピオイドの減量を検討
- ●制吐薬

効果不十分な場合
- ●制吐薬を併用，制吐薬を変更
- ●オピオイドスイッチング
- ●投与経路の変更
- ●神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討

便　秘（→P190）
- ●原因の評価，原因に応じた対応
- ●オピオイドの減量を検討
- ●下剤

効果不十分な場合
- ●下剤を併用
- ●オピオイドスイッチング
- ●神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討

眠　気（→P196）
- ●原因の評価，原因に応じた対応
- ●オピオイドの減量を検討

効果不十分な場合
- ●精神刺激薬
- ●オピオイドスイッチング
- ●投与経路の変更
- ●神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討

せん妄（→P204）
- ●原因の評価，原因に応じた対応
- ●オピオイドの減量を検討
- ●抗精神病薬
- ●オピオイドスイッチング
- ●投与経路の変更

効果不十分な場合
- ●神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討

1．痛みの評価と原因に応じた対応

痛みの包括的評価を行う。包括的評価には，痛みの原因の評価と痛みの評価が含まれる。

1）痛みの原因の評価

痛みの原因の評価では，がんによる痛み，がん治療による痛み，がん・がん治療と直接関連のない痛み，オンコロジーエマージェンシー，特定の病態による痛みを評価する。

がんによる痛みでは鎮痛薬の投与などの痛みに対する治療とともに，外科治療，化学療法，放射線治療などの腫瘍そのものに対する治療を検討する。

がん治療による痛み（術後痛症候群，化学療法後神経障害性疼痛など）やがん・がん治療と直接関連のない痛み（脊柱管狭窄症，帯状疱疹など）では原因に応じた治療を行う。

痛みがオンコロジーエマージェンシー（脊髄圧迫症候群，骨折・切迫骨折，感染症，消化管の閉塞・穿孔・出血など）の症状であることがあるので，痛みへの対応のみでなく，痛みを生じている病態の把握と原因への対応を行う。

特定の病態による痛みとしては，神経障害性疼痛*1，骨転移による痛み，上腹部の痛み，胸部の痛み，会陰部の痛み，悪性腸腰筋症候群*2による痛み，消化管閉塞による痛みがある。それぞれ，鎮痛補助薬*3，神経ブロックなど異なる鎮痛手段があるので共通する疼痛治療を行うとともに検討する。

2）痛みの評価

痛みの評価では，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*4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。

＊1：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。

＊2：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。

＊3：鎮痛補助薬
主たる薬理作用には鎮痛作用を有しないが，鎮痛薬と併用すること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。

＊4：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。

2. 非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療（「共通する疼痛治療」）

1）鎮痛薬が投与されていない軽度の痛み

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みの患者に対しては，非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs またはアセトアミノフェン）を開始する。腎機能障害・消化性潰瘍・出血傾向がある患者には，アセトアミノフェンを使用する。NSAIDs を投与する場合には，消化性潰瘍の予防を検討する。鎮痛効果が不十分な場合には，オピオイドを開始することを原則とする。

2）非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または中等度以上の痛み

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みの患者に対してはオピオイドを開始する。オピオイドは，可能な投与経路，合併症，併存症状，痛みの強さなど患者の状態に応じて，コデイン，トラマドール，モルヒネ，オキシコドン，フェンタニルのいずれかを使用する。オピオイドの開始に伴って生じる可能性のある悪心・嘔吐および便秘の対策を検討する。

3）オピオイドが投与されても十分な鎮痛効果が得られない痛み

オピオイドが投与されている患者に痛みがある時には，まず持続痛か突出痛かを区別する。

（1）持続痛が緩和されていない場合

持続的な痛みが緩和されていない場合は，オピオイドによる副作用（悪心・嘔吐，眠気など）がなければ，オピオイドの定期投与量の増量を行う。オピオイドによる副作用がある場合は，副作用対策を行いながらオピオイドの定期投与量を増量するか，または，オピオイドスイッチングを検討する。

鎮痛効果が不十分な場合は，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用，オピオイドスイッチング，他のオピオイドを追加，投与経路の変更，鎮痛補助薬をオピオイドと併用，または神経ブロックなどを検討する。

（2）突出痛が緩和されていない場合

突出痛が緩和されていない場合は，予測できる突出痛，予測できない突出痛，および定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）に分類する。予測できる突出痛では，誘発する刺激を避け，痛みを誘発する刺激の前にレスキュー薬の投与を行う。定時鎮痛薬の切れ目の痛みに対しては，定期投与量の増量・投与間隔の短縮を行う。いずれも，突出痛に対しては，オピオイドのレスキュー薬を投与する。

鎮痛効果が不十分な場合は，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用，レスキュー薬の増量，定期投与量の増量，神経ブロックなどを検討する。

3. オピオイドによる副作用

オピオイドが投与された患者において発現しうる主な副作用は，悪心・嘔吐，便秘，眠気，せん妄である。

オピオイドが投与をされている患者に悪心・嘔吐，便秘，眠気，せん妄が生じた

時は，症状の原因を評価し，治療を検討する。オピオイド以外にこれらの症状を生じる合併症を見落とさないことが重要である。オピオイドによる症状の場合は，投与量が患者に適切であるかをまず検討し，減量を検討する。

1）悪心・嘔吐

オピオイドによる悪心・嘔吐には，想定される悪心・嘔吐の機序に合わせて制吐薬（ドパミン受容体拮抗薬，消化管蠕動亢進薬，または抗ヒスタミン薬）を投与する。効果不十分な場合は，制吐薬を併用，制吐薬を変更，オピオイドスイッチング，投与経路の変更，神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止などを検討する。

2）便　秘

オピオイドによる便秘には，下剤（浸透圧性下剤，または大腸刺激性下剤）を投与する。効果不十分な場合は，下剤の併用，オピオイドスイッチング，神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討する。

3）眠　気

オピオイドによる眠気には，眠気の強度と苦痛の程度を評価する。精神刺激薬，オピオイドスイッチング，投与経路の変更，神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討する。

4）せん妄

オピオイドによるせん妄に対しては，抗精神病薬の投与，オピオイドスイッチング，オピオイドの投与経路の変更のいずれかを行う。効果不十分な場合は，神経ブロックなどによるオピオイドの減量・中止を検討する。

4. がん疼痛マネジメントにおける患者教育

疼痛治療を受ける患者に対しては，患者教育を行う。患者教育は，患者個別に応じて，継続して行うことが重要である。教育内容としては，痛みとオピオイドに関する正しい知識，痛みの治療計画と鎮痛薬の具体的な使用方法，医療従事者への痛みの伝え方，非薬物療法と生活の工夫，セルフコントロールを含める。

5. 特定の病態による痛み

特定の病態による痛みに対しては，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療（「共通する疼痛治療」）に加えて，それぞれの病態にそった治療を検討する。

がんによる神経障害性疼痛には，鎮痛補助薬（抗けいれん薬，抗うつ薬，NMDA受容体拮抗薬，抗不整脈薬，コルチコステロイド）の投与を行う。鎮痛補助薬は，薬剤に生じやすい副作用と痛みを生じている病態から選択する。効果不十分な場合には，鎮痛補助薬の併用・変更，神経ブロックを検討する。骨転移による痛みには，予測される生命予後を検討したうえでビスホスホネート，デノスマブなどの bone-modifying agents（BMA）の投与の検討や，神経ブロックの適応を専門家に相談す

る。上腹部の痛みには，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。胸部の痛みには，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の適応を専門家に相談する。会陰部の痛みには，サドルブロックなど神経ブロックの適応を専門家に相談する。悪性腸腰筋症候群で腸腰筋の攣縮がみられる場合には筋弛緩薬の投与を検討し，また神経ブロックの適応について専門家に相談する。消化管閉塞による痛みには，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）とコルチコステロイドの投与を検討する。

（余宮きのみ）

1 共通する疼痛治療

1 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者

● 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

►1　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？

►2　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

►3　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDsは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

►4　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，ある非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）は，他の非オピオイド鎮痛薬に比較して痛みを緩和するか？

►5　痛みでNSAIDsが投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，H_2受容体拮抗薬は，プラセボに比較して胃潰瘍の発生を予防するか？

推 奨

►1　痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。

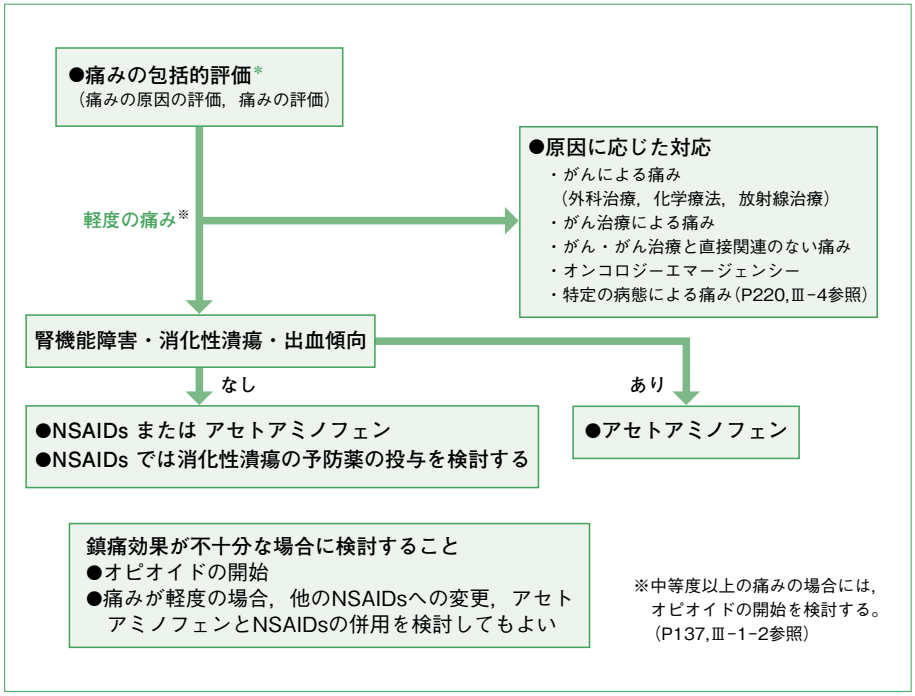
►2　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンを使用する。
　1A（強い推奨，高いエビデンスレベル）

►3　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDsを使用する。
　1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►4　鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，個々の患者において有効かつ認容性のある非オピオイド鎮痛薬を使用する。
　1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►5　痛みでNSAIDsが投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，高用量のH_2受容体拮抗薬のいずれかを使用する。
　1A（強い推奨，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（NSAIDs またはアセトアミノフェン）を開始する。NSAIDs を投与する場合には，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，および，高用量の H_2受容体拮抗薬のいずれかを併用する。腎機能障害・消化性潰瘍・出血傾向がある場合にはアセトアミノフェンを使用する。鎮痛効果が不十分な場合には，オピオイドを開始することを原則とする。痛みが軽度の場合には，他の NSAIDs への変更またはアセトアミノフェンと NSAIDs の併用を検討してもよい。

＊：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，患者にあ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。

▶ 臨床疑問 1

鎮痛薬が投与されていない軽度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

がんによる痛みでは鎮痛薬の投与などの痛みに対する治療とともに，外科治療，化学療法，放射線治療などの腫瘍そのものに対する治療を検討する。がん治療による痛み（術後痛症候群，化学療法後神経障害性疼痛など）やがん・がん治療と直接関連のない痛み（脊柱管狭窄症，帯状疱疹など）では原因に応じた治療を行う。痛みがオンコロジーエマージェンシー（脊髄圧迫症候群，骨折・切迫骨折，感染症，消化管の閉塞・穿孔・出血など）の症状であることがあるので，痛みの対応のみでなく，痛みを生じている病態の把握と原因への対応を行う。特殊な疼痛症候群（神

経障害性疼痛，骨転移痛，上腹部の内臓痛，胸部痛，会陰部の痛み，消化管閉塞など）の場合にはそれぞれの対応を検討する（P220，Ⅲ-4 各項を参照）。

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について評価する。

▶ 臨床疑問 2

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推 奨

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンは，痛みを緩和する。

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンを使用する。

1A（強い推奨，高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，系統的レビュー 1 件がある。

McNicol ら[1)]による系統的レビューでは，アセトアミノフェンはがん患者の痛みに対してプラセボに比較し鎮痛効果が得られると結論づけられている。

Stambaugh ら[2)]による，転移性腫瘍による痛み（0～4 の VRS で約 2.4）のあるがん患者 29 例を対象に，経口アセトアミノフェン 650 mg/回とプラセボを比較した無作為化比較試験では，治療 6 時間後の治療前との痛みの差は，プラセボ群が 2.0 であったが，アセトアミノフェン群では 2.3 と，より鎮痛効果がみられた。29 例中，副作用（鎮静，悪心，発疹，めまい）がみられたのは，プラセボ群が 17%，アセトアミノフェン群が 14%であり，群間差は認められなかった。

＊＊

以上より，鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンは，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，鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンを使用することを推奨する（用量については P76，Ⅱ-4-2-2 アセトアミノフェンの項参照）。

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，オピオイドが投与されていない軽度の痛みのある患者に対しては，アセトアミノフェン（650 mg を 4 時間毎，または 1,000 mg を 6 時間毎）の投与を検討することが推奨されている。

ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドが投与されていない軽度の痛みのある患者に対しては，アセトアミノフェンの投与を検討することが推奨されている。

▶臨床疑問 3

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推 奨

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs は，痛みを緩和する。

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs を使用する。

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，系統的レビュー 1 件がある。McNicol ら[3]の系統的レビューでは，単回投与試験の無作為化比較試験 7 件が含まれており，NSAIDs はプラセボに比べて有効であると結論づけられている。

例えば，Moertel ら（1971）[4]による無作為化比較試験では，膵臓がんおよび大腸がん患者 34 例を対象に，アスピリン 650 mg/回，コデイン 60 mg/回，プラセボを比較したところ，治療前の疼痛強度が 6 時間後に 50％以上低下した患者の割合は，プラセボ群 21％に対し，アスピリン群では 59％であった。

Moertel ら（1974）[5]による無作為化比較試験では，痛みのあるがん患者 100 例を対象に，アスピリン 650 mg/回とプラセボを比較し，6 時間以内に疼痛強度が最小になった時の減少率は，プラセボ群が 33％に対して，アスピリン群では 51％であり，有意な鎮痛効果がみられた。

Stambaugh ら[6]による無作為化比較試験では，がん疼痛のある患者 160 例を対象に，ケトプロフェン 100 mg/回，ケトプロフェン 300 mg/回，アスピリン＋コデイン，プラセボを比較したところ，投与前の疼痛強度に対する投与前後の疼痛強度の差の割合〔(投与前の疼痛強度－投与後疼痛強度)÷投与前の疼痛強度〕は，プラセボ群が 36％に対して，ケトプロフェン 100 mg 群が 62％，ケトプロフェン 300 mg 群が 54％，アスピリン＋コデイン群が 53％であり，有意な鎮痛効果がみられた。

＊＊

以上より，鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs は痛みを緩和すると考えられる。本邦において使用可能な NSAIDs についての研究は限られているが，本邦で一般に使用されている NSAIDs についても同様に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，専門家の合意により，鎮痛薬が投与されてい

ない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs を使用することを推奨する。

ただし，上記のいずれの研究も単回投与の研究であることから，長期投与に関する有効性と副作用については十分明らかになっていないため，副作用には注意する。

既存のガイドラインとの整合性

NCCN のガイドライン（2012）および ESMO のガイドライン（2012）では，軽度のがん疼痛の第一段階として NSAIDs の投与を検討するとされている。

▶ 臨床疑問 4

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，ある非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）は，他の非オピオイド鎮痛薬に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，ある非オピオイド鎮痛薬が他の非オピオイド鎮痛薬に比較して，より痛みを緩和するとの根拠はない。

鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，個々の患者において有効かつ認容性のある非オピオイド鎮痛薬を使用する。

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 11 件を含む系統的レビュー 1 件があり，ある NSAIDs が他の NSAIDs に比較して優れていることを示唆する根拠はないと結論づけている（McNicol ら[7]）。

例えば，Saxena ら[8]による無作為化比較試験では，痛みのある頭頸部がん患者 50 例を対象に，経口ピロキシカム（20 mg を 12 時間毎）と経口アスピリン（500 mg を 6 時間毎）を比較したところ，4 日後の痛みの NRS[*1]に両者の差はなかった（7.1→5.2 vs 5.8→3.3，$p>0.05$）。副作用として，アスピリン群では 31％に軽度の上部消化管障害がみられたのに対しピロキシカム群では認められなかった（$p<0.05$）が，この他の副作用に差はなかった。

Turnbull ら[9]による無作為化比較試験では，進行がん患者 28 例を対象に，経口ナプロキセン（500 mg を 12 時間毎）と経口アスピリン（600 mg を 4 時間毎）を比較したところ，治療前後の VAS[*2]の比（治療後 7 日目の VAS÷治療前の VAS）に有意差は認められなかった（14％ vs 14％，$p>0.05$）。副作用はなかった。

Ventafridda ら（1990a）[10]による無作為化比較試験では，進行がん患者 100 例を対象に，経口ナプロキセン（550 mg を 12 時間毎）と経口ジクロフェナク（100 mg を 12 時間毎）を比較したところ，14 日後の integrated score（0～240，疼痛強度（5 段階；0，2.5，5，7.5，10）と痛みの持続時間（0～24）を掛け合わせた値）の平均

＊1：NRS
(numerical rating scale)
痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け，痛みが全くないのを 0，考えられるなかで最悪の痛みを 10 として，痛みの点数を問うもの。P32 参照。

＊2：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。

値において，両群間に差はなかった（44→16 vs 41→17，p 値記載なし）。副作用は全体で胃痛 40%，口渇 31%，ジスペプシア（dyspepsia）26%，悪心 20%であり，両者で有意な差はなかった。

Ventafridda ら（1990b）[11]による無作為化比較試験では，がん患者 65 例を対象に，ナプロキセン 250 mg/回（1 日 3 回），ジクロフェナク 100 mg/回（1 日 2 回），インドメタシン 50 mg/回（1 日 3 回），イブプロフェン 600 mg/回（1 日 3 回），アスピリン 600 mg/回（1 日 3 回），スリンダク 300 mg/回（1 日 2 回），アセトアミノフェン 500 mg/回（1 日 3 回）を比較したところ，1 週間の痛みの VAS の減少率は，ナプロキセン群 71%，ジクロフェナク群 67%，インドメタシン群 63%，イブプロフェン群 59%，アスピリン群 40%，スリンダク群 38%，アセトアミノフェン群 27%であった。副作用は，口渇 39%，胸焼け 15%，悪心 10%で，治療中止は 37%であった。ナプロキセン，ジクロフェナク，インドメタシンは比較的有効性が高いように思われたが，いずれかの NSAIDs が他のものに比較して優れていることを結論できなかった。

＊＊

以上より，国内で使用可能な NSAIDs を含む質の高い比較研究はほとんどないため結論を得ることはできないものの，ある非オピオイド鎮痛薬が他の非オピオイド鎮痛薬に比較して，鎮痛効果と副作用について，優れていることを示す根拠はない。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意により，個々の患者において，有効かつ認容性のある非オピオイド鎮痛薬を使用することを推奨する。

ある NSAIDs で鎮痛効果が得られない場合には，オピオイドの開始を検討することを原則とするが，痛みが軽度である場合には，他の NSAIDs への変更（NSAIDs の変更は 2 種類までにとどめる），あるいは，NSAIDs とアセトアミノフェンとの併用を検討してもよい。

[選択的 COX-2 阻害薬]

選択的 COX-2*阻害薬については，非がん患者において従来の NSAIDs に比較して鎮痛効果は同等であることが示唆されているが，がん患者を対象として鎮痛効果を検討した無作為化比較試験がない。したがって，本ガイドラインでは，選択的 COX-2 阻害薬の鎮痛効果については検討の対象としなかった。

＊：COX-2
プロスタグランジン合成に関わる酵素。1 型と 2 型があり COX-2 は炎症などの刺激で発現する。選択的 COX-2 阻害薬は，抗炎症・鎮痛作用を発揮する。

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，個々の患者において過去に有効かつ十分認容できることがわかっている NSAIDs であれば，どの NSAIDs を使用してもよいと推奨されている。さらに，2 種類の NSAIDs が無効な場合は，NSAIDs 以外の鎮痛法をとることが推奨されている。また，NSAIDs が有効ではあるが，重度ではない副作用がある場合には，他の NSAIDs への変更を検討することが推奨されている。

▶ 臨床疑問 5

痛みでNSAIDsが投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，H_2受容体拮抗薬は，プラセボに比較して胃潰瘍の発生を予防するか？

推 奨

痛みでNSAIDsが投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，および，高用量のH_2受容体拮抗薬は，プラセボに比較して胃潰瘍の発生を予防する。

痛みでNSAIDsが投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，高用量のH_2受容体拮抗薬のいずれかを使用する。

1A（強い推奨，高いエビデンスレベル）

解 説

本臨床疑問に対しては，消化性潰瘍診療ガイドライン（2009）[12]を用いて検討した。

プロスタグランジン製剤については無作為化試験12件および系統的レビュー[13]から，プロトンポンプ阻害薬については無作為化試験3件と系統的レビューから，プラセボに比較しNSAIDs潰瘍を予防すると結論づけられている。またH_2受容体拮抗薬については，常用量で有効であるという根拠はないことが6件の無作為化試験，系統的レビューから支持されており，高用量のH_2受容体拮抗薬は胃潰瘍の予防に有効であることが，1件の無作為化試験と1件の系統的レビューから支持されている。高用量のH_2受容体拮抗薬とは，消化性潰瘍の用量の2倍量を指す。

＊＊

以上より，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，高用量のH_2受容体拮抗薬は，NSAIDsによる消化性潰瘍を予防すると考えられる。これらの根拠となった臨床研究の対象は変形性関節症や関節リウマチであり，がん患者に適応できるとは限らないが，がん疼痛でNSAIDsを投与する場合においても適用しうると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意により，がん疼痛でNSAIDsを投与する場合においては，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，および，高用量のH_2受容体拮抗薬のいずれかを使用することを推奨する。

また，薬物療法のみならず，NSAIDsに起因する消化性潰瘍を早期に発見するために，上腹部痛の身体所見，ヘモグロビン値などを定期的にチェックし，鎮痛効果が安定していれば，NSAIDsの継続投与が必要かを定期的に検討することが望ましい。具体的には，鎮痛効果が得られている場合にはNSAIDsをいったん減量し，鎮痛効果が変わらず得られていれば減量・中止を検討する。痛みが悪化する場合には継続投与する。

[選択的 COX-2 阻害薬]

選択的 COX-2 阻害薬については，非がん患者において，従来の NSAIDs に比較して，胃十二指腸潰瘍の発現率が少ないことが示唆されているが，がん患者に関する臨床試験はない。したがって，本ガイドラインでは，選択的 COX-2 阻害薬の胃潰瘍予防については検討の対象としなかった。現在のところ，患者のリスク（胃潰瘍の既往，コルチコステロイドの併用，高齢者など）を個別に評価し，リスクがある場合には他の NSAIDs と同じように胃潰瘍の予防策をとることが妥当であると考えられる。

既存のガイドラインとの整合性

ESMO のガイドライン（2012）では，NSAIDs は，消化性潰瘍などの重篤な副作用を起こしうるので，定期的な副作用などのチェックと長期投与を控えることが必要だとしている。

NCCN のガイドライン（2012）では，NSAIDs 投与中は常に消化性潰瘍について観察し，症状が出現するようなら NSAIDs を継続すべきかどうかを検討し，可能なら中止することが推奨されている。

（神谷浩平，余宮きのみ）

【文　献】

臨床疑問 2

1）McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005（1）：CD005180
2）Stambaugh JE Jr. Additive analgesia of oral butorphanol/acetaminophen in patients with pain due to metastatic carcinoma. Curr Ther Res 1982；31：386-92

臨床疑問 3

3）McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005（1）：CD005180
4）Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartau N. Aspirin and pancreatic cancer pain. Gastroenterology 1971；60：552-3
5）Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartau N. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. JAMA 1974；229：55-9
6）Stambaugh JE Jr, Drew J. A double-blind pararell evaluation of the efficacy and safety of a single dose of ketoprofen in cancer pain. J Clin Pharmacol 1988；28（12 Suppl）：S34-9

臨床疑問 4

7）McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005（1）：CD005180
8）Saxena A, Andley M, Gnanasekaran N. Comparison of piroxicam and acetylsalicylic acid for pain in head and neck cancers：a double-blind study. Palliat Med 1994；8：223-9
9）Turnbull R, Hills LJ. Naproxen versus aspirin as analgesics in advanced malignant disease. J Palliat Care 1986；1（2）：25-8
10）Ventafridda V, Toscani F, Tamburini M, et al. Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. Arzneimittelforschung 1990a；40：1132-4
11）Ventafridda V, de Conno F, Panerai AE, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy：double-blind, within-patient study comparing nine drugs. J Int Med Res 1990b；18：21-9

臨床疑問 5

12）NSAIDs 潰瘍．日本消化器病学会編．消化性潰瘍診療ガイドライン，東京，南江堂，2009

※本臨床疑問は，消化性潰瘍診療ガイドライン（2009）から検討したため，消化性潰瘍診療ガイドラインが更新された場合は更新されたガイドラインを参照されたい．

【参考文献】

臨床疑問 5

13）Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002（4）：CD002296

2　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者

● 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

- ►6　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？
- ►7　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ►8　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，あるオピオイドは，他のオピオイドに比較して痛みを緩和するか，副作用が少ないか？
- ►9　オピオイドの製剤や投与方法により，鎮痛効果や副作用に差があるか？
  - ►9-1　モルヒネの速放性製剤は，徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？
  - ►9-2　モルヒネのある徐放性製剤は，他の徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？
  - ►9-3　モルヒネの 24 時間徐放性製剤の朝 1 回投与は，夜 1 回投与に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？
- ►10　オピオイドを開始する時に，制吐薬を予防投与することは，投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させるか？
- ►11　オピオイドを開始する時に，下剤を投与することは，投与しないことに比較して便秘を減少させるか？
- ►12　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られないがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を中止せずにオピオイドを開始することは，非オピオイド鎮痛薬を中止してオピオイドを開始することに比較して痛みを緩和するか？

推 奨

►6　痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。

►7　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドを使用する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►8　患者の状態（可能な投与経路，合併症，併存症状，痛みの強さなど）から，個々の患者にあわせたオピオイドを選択する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

▶9-1　中等度以下かつ安定している痛みでは，モルヒネの徐放性製剤と速放性製剤のいずれを使用してもよい。ただし，痛みが高度または不安定な場合には速放性製剤や持続注射を用いる。
2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

▶9-2　モルヒネ徐放性製剤はいずれのものを使用してもよい。
1A（強い推奨，高いエビデンスレベル）

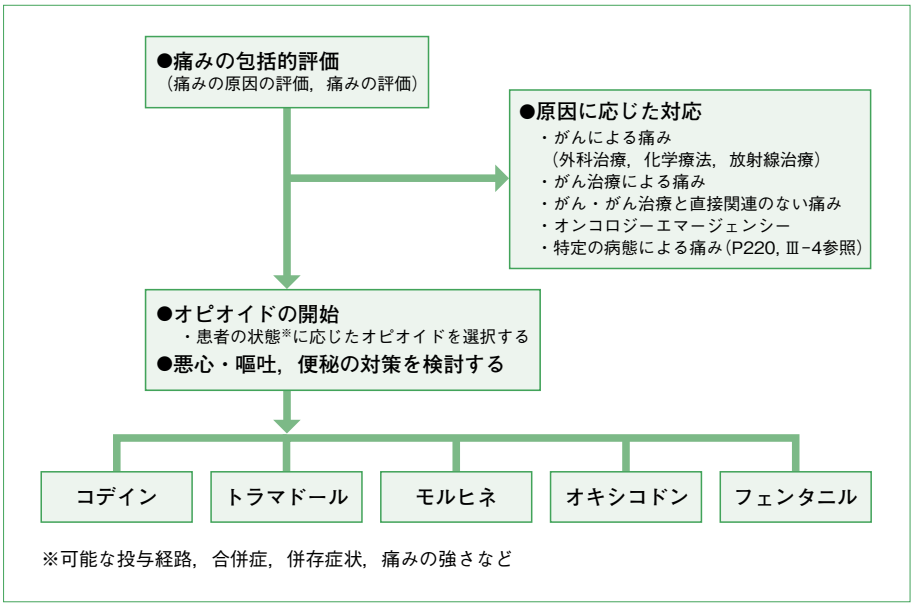
▶9-3　モルヒネの 24 時間徐放性製剤は朝，夜のいずれに投与してもよい。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

▶10 オピオイドを開始する時は，悪心・嘔吐について十分な観察を行い，悪心時として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておき，悪心・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与する。患者の状態によっては，オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期的に投与してもよい。
1C（強い推奨，とても低いエビデンスレベル）

▶11 オピオイドを開始する時は，患者の排便状態について十分な観察を行い，水分摂取・食事指導や下剤の投与など便秘を生じないような対応を行う。
1C（強い推奨，とても低いエビデンスレベル）

▶12 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない患者の痛みに対してオピオイドを開始する時には，非オピオイド鎮痛薬と併用する。
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，オピオイドを開始する。オピオイドは，可能な投与経路，合併症，併存症状，痛みの強さなど患者の状態に応じて，コデイン，トラマドール，モルヒネ，オキシコドン，フェンタニルのいずれかを使用する。痛みが強度で不安定な場合は経口速放性製剤や持続静注・持続皮下注によるオピオイドを使用する。オピオイドの開始に伴って生じる可能性のある悪心・嘔吐および便秘の対策を検討する。

▶臨床疑問 6

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上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

がんによる痛みでは鎮痛薬の投与などの痛みに対する治療とともに，外科治療，化学療法，放射線治療などの腫瘍そのものに対する治療を検討する。がん治療による痛み（術後痛症候群，化学療法後神経障害性疼痛など）やがん・がん治療と直接関連のない痛み（脊柱管狭窄症，帯状疱疹など）では原因に応じた治療を行う。痛みがオンコロジーエマージェンシー（脊髄圧迫症候群，骨折・切迫骨折，感染症，消化管の閉塞・穿孔・出血など）の症状であることがあるので，痛みの対応のみでなく，痛みを生じている病態の把握と原因への対応を行う。特殊な疼痛症候群（神経障害性疼痛，骨転移痛，上腹部の内臓痛，胸部痛，会陰部の痛み，消化管閉塞など）の場合にはそれぞれの対応を検討する（P220，Ⅲ-4 各項を参照）。

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，レスキュー薬の鎮痛効果と副作用について評価する。

この他に，特に，オピオイドの選択のために，鎮痛薬の投与が可能な経路，合併症（特に腎機能障害），併存症状（特に便秘，呼吸困難）などについて評価する。

▶臨床疑問 7

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推 奨

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドは，痛みを緩和する。

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドを使用する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

1）弱オピオイドを使用し効果が不十分であれば強オピオイドへ変更する方法

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛をもった患者に対して，WHO 方式がん疼痛治療法では，弱オピオイドを使用し，効果が不十分であれば強オピオイドへ変更する方法を推奨しており，複数の観察研究で有効性が示唆されている（P37，Ⅱ-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照）。

したがって，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛のある患者に対して，弱オピオイドを使用し鎮痛効果が不十分であれば強オピオイドへ変更する方法は，安全で有効であると考えられる。

2）強オピオイドを最初から投与する方法

一方，がん疼痛の患者に対して強オピオイドを最初から投与する方法の有効性を検討した臨床研究として，2 つの無作為化比較試験がある。

Marinangeli ら[1]による無作為化比較試験では，VAS（0～10）で 6 までのがん疼痛のある患者 100 例を対象に，非オピオイド鎮痛薬と弱オピオイドを最初に投与し効果が不十分であれば強オピオイドを投与する治療と，強オピオイドを最初から投与する治療とを比較したところ，強オピオイドを最初から使用した群で 1 週間後の痛みの VAS はより改善した（治療後変化値：－2.6 vs －1.9，p＝0.041）。悪心は強オピオイドを最初から使用した群で多かったが（437 回 vs 315 回，p＝0.0001），嘔吐，便秘，せん妄について有意差はなかった。いずれの群でも重篤な副作用は生じなかった。

Maltoni ら[2]による無作為化比較試験では，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない中等度の痛みのあるがん患者 54 例を対象に，弱オピオイドを最初に投与し効果が不十分であれば強オピオイドを投与する治療と，強オピオイドを最初から投与する治療を比較したところ，強オピオイドを最初から使用した群で，観察した 42 日間で痛みの NRS の最大が 5 点以上になる日の割合は有意に少なく（29% vs 23%，p＜0.001），7 点以上になる割合も有意に少なかった（11% vs 8.6%，p＝0.023）。しかし，重度の食欲不振，便秘の頻度はいずれも強オピオイドを最初から投与した群に多かった（7.0% vs 13%，5.9% vs 18%）。

以上より，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られないがん疼痛のある患者に対して強オピオイドを最初から投与する方法は，弱オピオイドを使用し鎮痛効果が不十分であれば強オピオイドへ変更する方法と同様に安全で有効であることが示唆される。

＊＊

以上より，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛のある患者に対して，弱オピオイドを最初に投与し鎮痛効果が不十分であれば強オピオイドを投与する方法と，強オピオイドを最初から投与する方法とは，いずれも，安全で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，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛のある患者に対して，オピオイドを使用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，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または軽度～中等度の痛みがある場合にコデイン，トラマドール，低用量モルヒネ（30 mg/日以下），低用量オキシコドン（20 mg/日以下）を開始することを弱い推奨としている。

NCCN のガイドライン（2012）では，痛みが中等度の場合は強オピオイドを最初に投与することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，中等度の痛みに対して，コデイン，トラマドールなどの弱オピオイドと非オピオイド鎮痛薬を併用することを推奨している。また，弱オピオイドの代わりに少量の強オピオイドと非オピオイド鎮痛薬を併用することも選択できるとしている。

▶ 臨床疑問 8

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，あるオピオイドは，他のオピオイドに比較して痛みを緩和するか，副作用が少ないか？

推 奨

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，あるオピオイドが他のオピオイドに比較してより痛みを緩和する根拠はない。副作用に関しては，オキシコドンとモルヒネはほぼ同等であり，フェンタニルはモルヒネに比べて便秘が少ない。

患者の状態（可能な投与経路，合併症，併存症状，痛みの強さなど）から，個々の患者にあわせたオピオイドを選択する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

1）オピオイドの選択

（1）コデイン

コデインは，WHO 方式がん疼痛治療法で使用する弱オピオイドの代表的な薬物として挙げられている。Dhaliwal ら[3]による無作為化クロスオーバー比較試験では，がん患者 35 例を対象に，コデイン徐放性製剤 200～400 mg/日とプラセボとを比較したところ，痛みの VAS の平均値はコデイン群で有意に低かった（22 vs 36，$p<0.0001$）。副作用はコデイン投与群では便秘 31%，悪心 40%，眠気 14%，嘔吐 14% などを認めたが，副作用による治療中止はなかった。

以上より，コデインは，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛のある患者に対して，安全で有効であると考えられる。しかし，コデインは弱オピオイドであり，鎮痛効果をもたらす投与量に上限があるため，強度の痛みでは強オピオイドを使用することが望ましいと考えられる。

(2) トラマドール

トラマドールは，WHO 方式がん疼痛治療法で使用する弱オピオイドの代表的な薬物であるコデインの代替薬物として挙げられている。トラマドールのがん疼痛に対する鎮痛効果については，Tassinari ら[4]が行った 18 の前向き試験もしくは無作為化比較試験（患者 3,262 例）を対象とした系統的レビューがある。そのなかから非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない軽度～中等度のがん疼痛のある患者に対して，トラマドールとプラセボもしくは他のオピオイドの効果と副作用について 6 件の前向き試験と 8 件の無作為化比較試験（患者 2,974 例）が検討され，トラマドールは中等度のがん疼痛に対して安全で有効であると考えられるが，他のオピオイドやコデイン/アセトアミノフェンより優れているということを示すデータはないと結論づけている。

以上より，トラマドールは，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない軽度～中等度のがん疼痛のある患者に対して，安全で有効であると考えられる。しかし，トラマドールは弱オピオイドであり，鎮痛効果をもたらす投与量に上限があるため，強度の痛みでは強オピオイドを使用することが望ましいと考えられる。

(3) モルヒネ

モルヒネのがん疼痛に対する鎮痛効果については，2 つの系統的レビューがある。Caraceni ら[5]が行った 18 の臨床試験（患者 2,053 例）を対象として行った系統的レビューでは，すべての試験がモルヒネと他のオピオイドの効果についての検討であり，モルヒネをプラセボと比較した研究はなかった。この研究では，Wiffen ら[6]が行った 54 の無作為化比較試験（患者 3,749 例）を対象として行った系統的レビューに追加する新しい知見はないとしており，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，モルヒネを使用しても中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，経口モルヒネとオキシコドンは同等の効果と副作用があると結論づけている。

例えば，Wiffen ら[6]が行った系統的レビューに含まれている Mercadante ら[7]による前向き研究では，非オピオイド鎮痛薬で鎮痛効果が不十分な中等度以上の痛みのある患者 110 例を対象に，初回量としてモルヒネ速放性製剤を 15 mg/日，レスキュー薬を 1 日量の 1/6 と設定したところ，モルヒネ投与量は 1 週間で 30（26～52）mg/日，4 週間で 45（22～65）mg/日まで増量された。痛みの強さは，治療前 NRS 6.1，1 週間後 3.2（$p<0.01$），4 週間後 3.0（$p<0.01$）であった。

以上より，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛のある患者に対して，モルヒネは，安全で有効であると考えられる。

(4) オキシコドン

オキシコドンのがん疼痛に対する効果については，2 つの系統的レビューがある。King ら[8]が行った 29 のオキシコドンのがん疼痛に関する臨床研究を検討した系統的レビューでは，1 つの系統的レビュー，14 の無作為化比較試験を含んでいるが，Reid ら[9]が行ったオキシコドンのがん疼痛に対する系統的レビューに追加する新しい知見はなかったと結論づけている。オキシコドンと他のオピオイドの効果を比較した 4 つの無作為化比較試験の患者 276 例を対象として検討したところ，オキシコドンは，鎮痛効果と副作用ともモルヒネと差がないと結論づけた。この他に，Lauretti ら[10]による無作為化比較試験では，がん患者 26 例を対象に，モルヒネ徐放性製剤とオキシコドン徐放性製剤を比較したところ，モルヒネとオキシコドンの鎮

痛効果はほぼ同等であった。

これらは，オピオイドがすでに投与された患者を対象として含んでおり，必ずしもオピオイド初回投与の患者を比較した研究ではない。オキシコドン初回投与の患者を対象とした研究としては，Silvestri ら[11]による前後比較研究がある。痛みの NRS が 5 以上のがん疼痛のある 390 例を対象に，オキシコドン徐放性製剤を平均 23 mg/日より開始し，良好な鎮痛効果（直前 NRS の 30%以上の低下，または 7 日前の平均 NRS より 3 点以上低下と定義）が得られるまで 24 時間毎に 25〜50%増量を行ったところ，痛みの NRS は，投与前 7.2 から，1 日目 4.5，7 日目 2.8，21 日目 2.1 に改善した。7 日目の平均投与量は 32 mg/日であった。オキシコドンによる有害事象は 4%に認められ，悪心・嘔吐，便秘が多かった。重篤な副作用は認められなかった。

以上より，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上のがん疼痛のある患者に対して，オキシコドンは，安全で有効であると考えられる。

(5) フェンタニル

フェンタニルの鎮痛効果に関する研究は，①速放性製剤で増量を行ったあとにフェンタニルとモルヒネの効果を比較したものなど，および，②フェンタニルの初回投与の鎮痛効果を評価したものがある。

①速放性製剤で増量を行ったあとにフェンタニルとモルヒネの効果を比較したものなど

Wong ら[12]による無作為化比較試験では，がん患者 47 例を対象に，モルヒネ徐放性製剤とフェンタニル貼付剤の効果を比較したところ，5 段階の疼痛評価で鎮痛効果に両群に有意差はなく，いずれの群でも鎮痛効果を得ることができた（4.0→0.85 vs 3.9→0.9）。投与量は，モルヒネ群が 156 mg/日から 174 mg/日に，フェンタニル群が 40 μg/h から 61 μg/h に増加していた。同様に，Kress ら[13]による無作為化比較試験でも，がん疼痛患者 220 例を対象に，マトリックス型フェンタニル貼付剤と従来型フェンタニル貼付剤/経口モルヒネ製剤の効果を比較したところ，どの製剤を使用しても鎮痛効果と有害事象は，ともに有意差は認められなかった。

Ahmedzai ら[14]による無作為化比較試験では，48 時間以上一定用量のモルヒネが投与されていた 202 例を対象に，モルヒネ徐放性製剤とフェンタニル貼付剤との効果を比較したところ，鎮痛効果は同等で，便秘と眠気はフェンタニル群のほうが少なかった（便秘 27% vs 45%，$p<0.001$，眠気 34% vs 44%，$p=0.015$）。

また，フェンタニルの持続注射による鎮痛効果を評価した研究として，Hunt ら[15]による無作為化比較試験がある。ホスピスに入院中の強オピオイドが投与されていた 23 例を対象に，モルヒネ 10 mg/日に対する等力価のフェンタニルを 150 μg/日と設定して 3 日間はモルヒネ，次の 3 日間はフェンタニル（もしくは反対）を持続皮下投与した。鎮痛効果，悪心，せん妄について有意差は認められなかったが，先にフェンタニルを投与され，次にモルヒネが投与された群では，有意にフェンタニル投与時に排便回数が多かった（3 日間の平均排便回数：フェンタニル 3 回 vs モルヒネ 0 回，$p=0.015$）。

以上より，速放性製剤で増量を行ったあとにフェンタニル貼付剤を使用する方法は，モルヒネと同等の鎮痛効果があり，便秘が少ない可能性があると考えられる。

②フェンタニルの初回投与の効果を評価したもの

van Seventer ら[16]による無作為化比較試験では，中等度から強度の痛みのあるオピオイドの初回投与を受けるがん患者 131 例を対象にフェンタニル貼付剤とモルヒネ徐放性製剤の初回投与の効果を比較したところ，鎮痛効果は同等で，有害事象による中止を含む試験の中止はモルヒネ群で有意に多かった（59% vs 27%，$p<0.001$）。また，モルヒネ群は治療開始後 1 週間での便秘の割合が高かった（57% vs 27%，$p=0.003$）。

Mystakidou ら[17]による観察研究では，がん患者 589 例を対象に，オピオイドの初回投与としてフェンタニル貼布剤 25 μg/h を投与された患者 268 例中評価可能であった 153 例を対象に，患者が鎮痛効果を 4 段階（悪い，普通，よい，とてもよい）で評価したところ，「よい」と「とてもよい」が 89%であった。初回投与では 32%に有害事象を認めたが，CTCAE による評価で Grade 3 以上の有害事象を認めなかった。

Vielvoye-Kerkmeer ら[18]による前後比較研究では，オピオイドの初回投与を受ける患者 14 例を対象に，フェンタニル貼付剤 25 μg/h を使用した。27 日後の投与量の中央値は 50 μg/h であり，鎮痛効果は，患者が 4 段階で評価した結果，「よい」と「とてもよい」が 71%であった。主な副作用は便秘，悪心，嘔吐，眠気であった。呼吸抑制など重篤な副作用はみられなかった。

以上より，確立した知見ではないが，フェンタニル貼付剤を初回投与として使用する方法は，安全であり鎮痛に有効な可能性があることが示唆される（Tassinari D，2009[19]）。しかし，本邦の保険適応は「他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され，忍容性が確認された患者で，かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること」となっており，加えて貼付剤は開始すると患者の状態にかかわらず経皮的な吸収が持続するため，フェンタニル貼付剤はオピオイドの初回投与としては用いない。経口投与困難で静脈内投与，皮下投与のいずれもできないなど，フェンタニル貼付剤をオピオイドの初回投与として用いざるを得ない場合には，十分な観察を行うなど慎重に対応する。

＊＊

以上より，コデイン，モルヒネ，オキシコドン，フェンタニルのなかで，あるオピオイドが他のオピオイドに比較してより痛みを緩和する根拠はなく，いずれも鎮痛効果について同等であると考えられる。また，副作用に関しては，オキシコドンとモルヒネはほぼ同等であるが，フェンタニルはモルヒネに比べて便秘が少ない可能性がある（Tassinari D，2008[20]）。

欧米では，モルヒネがオピオイドの第一選択薬として記載される場合が多いが，その主な理由は，鎮痛効果が優れているという根拠からではなく，安価である，使い慣れていることなどである。しかし，本邦において，モルヒネが「安価である」，多くの医師にとって「使い慣れている」とは必ずしもいえないため，本ガイドラインでは，専門家の合意により，モルヒネとそれ以外のオピオイドとの優劣は明確ではないと考えた。

したがって，本ガイドラインでは，患者の状態（可能な投与経路，合併症，併存症状，痛みの強さなど）から，個々の患者にあわせたオピオイドを選択することを推奨する。

2）オピオイドの選択にあたって検討する事項

オピオイドの選択にあたっては，可能な投与経路，合併症，併存症状，痛みの強さなどを総合的に検討する。

（1）可能な投与経路

患者にオピオイドが投与できる投与経路のうち，最も簡便で患者が好む投与経路から投与できるオピオイドを選択する。一般的には，経口投与を優先する。経口投与ができない場合は，持続静注・持続皮下注，経皮投与，または，直腸内投与の可能な薬剤を選択する。

（2）合併症

腎機能障害のある患者では，モルヒネとコデインは避けることが望ましい（P56，Ⅱ-4-1-7-1 腎機能障害の項参照）。

（3）併存する症状

強い便秘や腸蠕動を低下させることを避ける必要がある病態では，フェンタニルが望ましい。また，呼吸困難を緩和する効果があることが確認されているオピオイドは今のところモルヒネであるため（Ben-Aharon ら），呼吸困難がある場合にはモルヒネが望ましい。

（4）痛みの強さ

フェンタニル貼付剤の効果発現は貼付開始後12～14時間後であり，投与量の迅速な変更が難しいため，痛みが不安定な場合には原則として使用しない。コデインは弱オピオイドであり有効限界があることから，高度の痛みでは強オピオイドを使用する。

既存のガイドラインとの整合性

オピオイドの選択

EAPC のガイドライン（2012）では，コデインもしくはトラマドール，さらに代替薬としてモルヒネ 30 mg/日以下，もしくはオキシコドン 20 mg/日以下を推奨している。なお，本ガイドラインでは投与量によるオピオイドの分類を行っていない。

NCCN のガイドライン（2012）では，中等度以上の痛みに対してモルヒネ速放性製剤を推奨し，モルヒネ以外に利用可能なオピオイドとしてコデイン，オキシコドン，フェンタニル貼付剤（痛みが安定している場合）などを挙げている。トラマドールは弱オピオイドとして使用できるが，最大量（400 mg/日）を使用してもモルヒネなどの強オピオイドと同等の効果は望めないとしている。

ESMO のガイドライン（2012）では，コデインやトラマドールのような弱オピオイドと非オピオイド鎮痛薬を併用，もしくはモルヒネなどの強オピオイドを低用量から使用することを推奨している。

※本臨床疑問に関する臨床研究としてはモルヒネ以外を対象としたものはなかったためモルヒネについて検討した。

▶ 臨床疑問 9

オピオイドの製剤や投与方法により，鎮痛効果や副作用に差があるか？※

▶ 9-1

モルヒネの速放性製剤は，徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？

推 奨

高用量のモルヒネの速放性製剤と徐放性製剤とでは，鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差はない。低用量のモルヒネの速放性製剤と徐放性製剤とで，鎮痛効果と副作用に差があるかを判断できるだけの十分な根拠がない。

中等度以下かつ安定している痛みでは，モルヒネの徐放性製剤と速放性製剤のいずれを使用してもよい。ただし，痛みが高度または不安定な場合には速放性製剤や持続注射を用いる。

2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

▶ 9-2

モルヒネのある徐放性製剤は，他の徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？

推 奨

モルヒネ徐放性製剤では鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差はない。

モルヒネ徐放性製剤はいずれのものを使用してもよい。

1A（強い推奨，高いエビデンスレベル）

▶ 9-3

モルヒネの 24 時間徐放性製剤の朝 1 回投与は，夜 1 回投与に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？

推 奨

モルヒネの 24 時間徐放性製剤の朝 1 回投与と夜 1 回投与とでは，鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差はない。

モルヒネの 24 時間徐放性製剤は朝，夜のいずれに投与してもよい。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

9-1　モルヒネの速放性製剤と徐放性製剤との比較

本臨床疑問に関連した臨床試験としては，2つの系統的レビューがある。Wiffenら[21]の系統的レビューでは，モルヒネの速放性製剤と徐放性製剤との効果を比較した15の無作為化比較試験（患者460例）を検討し，徐放性製剤を定期投与とした治療は，速放性製剤を定期投与とした治療と，鎮痛効果と副作用の点で同等であると結論づけた。

Klepstadら（2011）[22]の系統的レビューでは，中等度～高度のがん疼痛のある患者に対して，強オピオイドの製剤および投与方法の効果を比較した15の無作為化比較試験（患者1,747例）を検討し，そのなかでKlepstadら（2003）による無作為化比較試験が，モルヒネの速放性製剤と徐放性製剤との効果を比較しているとしている。この無作為化比較試験では，弱オピオイドの投与を受けているがん患者40例を対象として，モルヒネの速放性製剤と徐放性製剤の鎮痛効果を比較した。60 mg/日より開始し，痛みが完全に除去されるまで90，120，180，270，360 mg/日と増量する計画としたところ，痛みが除去されるまで要した時間と投与量は，速放性製剤（2.1日，94 mg）と徐放性製剤（1.7日，82 mg）で有意差がなかった。痛みのVASはいずれの群でも低下した（62→26 vs 55→22，p値記載なし）。悪心，便秘，睡眠についても有意差はなかった。

しかし，これらの研究で使用された徐放性製剤の開始量は60 mg/日以上のものが多く，低用量の徐放性製剤を使用した場合を判断できるだけの研究がない。

＊＊

以上より，60 mg/日以上の場合，モルヒネの速放性製剤と徐放性製剤とでは，鎮痛効果と副作用に臨床的に明らかな差はないが，それ以下の場合では速放性製剤と徐放性製剤とで，鎮痛効果と副作用に差があるかを判断できるだけの十分な根拠がないと考えられる。

欧米では，オピオイドを開始する時は，モルヒネ速放性製剤を第一に検討するべきであるとするものが多いが，質の高いエビデンスに支持されたものではない。経口投与の回数が増えると患者のアドヒアランス*が低下することが予測され，さらに本邦では，モルヒネ速放性製剤が他のオピオイドに比較して多くの医師にとって「最も使い慣れている」とは必ずしもいえない。また，中等度以下かつ安定している痛みの患者においては，定期投与薬として徐放性製剤を用いても，レスキュー薬として速放性製剤を用いることにより，十分な鎮痛効果が得られると考えられる。したがって，オピオイドの開始の場合にモルヒネ速放性製剤を使用することを原則とする利点は大きくないと考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意として，中等度以下かつ安定している痛みでは，徐放性製剤と速放性製剤のいずれを使用してもよいと考えた。ただし，徐放性製剤を用いる時には，レスキュー薬として速放性製剤を必ず使用する。一方，痛みが高度または不安定な場合には速やかに増量を行い，鎮痛効果に必要なオピオイド投与量を判断することのできる速放性製剤や持続注射を用いることを推奨する。

＊：アドヒアランス
患者が主体となって治療方針の決定に参加し，その決定に従って治療を受けること。従来使われてきたコンプライアンス（遵守）よりも医療の主体を患者側に置いた考え方。

9-2　モルヒネ徐放性製剤間の比較

本臨床疑問に関連した臨床試験としては，1つの系統的レビューがある。Wiffenら[21]の系統的レビューでは，複数のモルヒネ徐放性製剤の効果を比較した12の無作為化比較試験（患者1,010例）を検討した結果，徐放性製剤のいずれが他のものに優れているとの根拠はなく，いずれも同等であると結論づけた。例えば，Hagenらによる無作為化クロスオーバー比較試験では，痛みのあるがん患者29例を対象に，モルヒネの24時間徐放性製剤と12時間徐放性製剤の効果を比較したところ，治療後の痛みのVASは両群で差がなかった（最小：13±15 vs 9.6±8.8，p＝0.15，最大：36±23 vs 30±17，p＝0.14）。

＊＊

以上より，国内で利用できるすべての徐放性製剤で十分な研究があるわけではないものの，異なるモルヒネ徐放性製剤で鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差はないと考えられる。したがって，本ガイドラインでは，モルヒネ徐放性製剤はいずれのものを使用してもよいと推奨する。

9-3　モルヒネの24時間徐放性製剤の朝1回投与と夜1回投与の比較

本臨床疑問に関連した臨床試験としては，1つの無作為化比較試験がある。

Currowら[23]による無作為化比較試験では，がん疼痛ですでにオピオイドが導入されている患者42例を対象に，モルヒネの24時間徐放性製剤とプラセボを使用し，朝，夜経口投与での鎮痛効果の違いを比較したところ，1週間後の痛みのVASは朝経口投与群が16 mm，夜経口投与群が14 mmと有意差はなかった（p＝0.34）。

＊＊

以上より，限られた知見であるが，モルヒネの24時間徐放性製剤の朝1回投与と夜1回投与とでは，鎮痛効果と副作用に差はないことが示唆される。本ガイドラインでは，専門家の合意により，モルヒネの24時間徐放性製剤は朝，夜のいずれに投与してもよいと推奨する。しかし，個々の患者において，予測される血中濃度を参考にして，臨床症状を確かめながら投与時間を変更することを妨げるものではない。

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，モルヒネやオキシコドンの速放性製剤と徐放性製剤は，定期投与を開始する場合の薬剤としていずれも推奨とされている。また，タイトレーションのために，必要に応じて各製剤の速放性製剤が使えるようにするべきであるとしている。

NCCNのガイドライン（2012）では，開始時には速放性製剤の使用を推奨している。

EAPCのガイドライン（2012）では，複数のモルヒネの徐放性製剤の比較について言及していない。

24時間徐放性製剤の朝夜投与について言及しているガイドラインはない。

▶臨床疑問 10

オピオイドを開始する時に，制吐薬を予防投与することは，投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させるか？

推 奨

オピオイドを開始する時に，制吐薬を予防投与することが，投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させることを示す根拠はない。

オピオイドを開始する時は，悪心・嘔吐について十分な観察を行い，悪心時の頓用として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておく。悪心・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与する。患者の状態によっては，オピオイドの開始と同時に制吐薬を定期的に投与してもよい。

1C（強い推奨，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，質の高い前後比較研究のいずれもない。すなわち，オピオイドを開始する時に，制吐薬を予防投与することが，投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させることが可能であるかは不明である。

本ガイドラインでは，専門家の合意により，オピオイドを開始する時は，悪心・嘔吐について十分な観察を行い，悪心時の頓用として制吐薬をいつでも使用できる状況にしておき，悪心・嘔吐が継続する場合は数日間定期的に投与することを推奨する。

ただし，制吐薬により生じうる副作用（眠気，ふらつき，パーキンソン症候群，アカシジアなど）の可能性よりも，悪心・嘔吐を予防する利益が上回ると考えられる患者では，オピオイドの開始と同時に制吐薬の定期的な投与を検討してもよい。その理由は，①悪心・嘔吐はオピオイドのアドヒアランスを悪化させるので，積極的に予防するほうがよい，②制吐薬の短期間の投与により生じうる害より悪心・嘔吐を予防できる有益性が高い場合があると考えられるためである。このような場合として，消化器がんや化学療法を受けているなど，悪心・嘔吐を生じやすい患者が挙げられる。オピオイド開始時に制吐薬を定期的に使用した場合には，オピオイドの悪心・嘔吐に対しては耐性が生じるため，投与後 1〜2 週間で減量・中止することを検討し，漫然と長期投与にならないようにする。

使用する制吐薬は，ドパミン受容体拮抗薬（ハロペリドール，プロクロルペラジン），消化管蠕動亢進薬（メトクロプラミド，ドンペリドン），または，抗ヒスタミン薬のいずれかを選択する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2012）および ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイド開始時の制吐薬の予防投与については記載されていないが，悪心が生じた場

合には，ハロペリドールなどの抗ドパミン薬やメトクロプラミドなどの制吐薬で対応するとしている。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイド開始時に制吐薬が利用できるようにしておくことを推奨している。すなわち，オピオイドの処方と同時に制吐薬を処方し，悪心時の頓用，または，悪心が継続する場合は数日間定期投与することを推奨している。

● 悪心・嘔吐に関する各ガイドラインの記載

ガイドライン	オピオイド開始時の制吐薬の予防投与	使用する制吐薬
EAPC のガイドライン	記載はない	メトクロプラミド，ハロペリドールなど（いずれの制吐薬が最も有用かという根拠は示されていない）
ESMO のガイドライン	記載はない	特定の薬剤名の記載はない
NCCN のガイドライン	オピオイド開始時に制吐薬が利用できるようにしておく	プロクロルペラジン，ハロペリドール，メトクロプラミド（効果がない場合は，セロトニン拮抗薬）

▶ 臨床疑問 11

オピオイドを開始する時に，下剤を投与することは，投与しないことに比較して便秘を減少させるか？

推 奨

オピオイドを開始する時に，下剤を投与することは，投与しないことに比較して便秘を減少させる根拠はない。

オピオイドを開始する時は，患者の排便状態について十分な観察を行い，水分摂取・食事指導や下剤の投与など便秘*を生じないような対応を行う。

1C（強い推奨，とても低いエビデンスレベル）

＊：便秘の定義
便秘とは「腸管内容物の通過が遅延・停滞し，排便に困難を伴う状態」を指す。排便の習慣は個人差が大きいため，もともとの排便習慣と比較し，排便回数の低下，便の量の減少や硬さ，残便感，排便の困難感などから判断する。

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，質の高い前後比較研究のいずれもない。すなわち，オピオイドを開始する時に，下剤を投与することは，投与しないことに比較して便秘を減少させることが可能であるかは不明である。

本ガイドラインでは，専門家の合意により，オピオイドを開始する時には，患者の排便状態を観察し，便秘を生じないように水分摂取・食事指導や下剤の投与など対応を行うことを推奨する。すなわち，便が軟らかかったり下痢をしている患者では，オピオイド開始時に下剤の定期的な併用は必ずしも必要ないが，投与後便秘が生じる可能性を念頭に置き，患者の排便状態を観察する。もともと便秘傾向のある患者や，経口モルヒネまたは経口オキシコドンを投与する患者など便秘を生じる可能性が高いと考えられる場合には，オピオイドの開始時に下剤を定期的に投与し，患者の排便状態を観察して調節する。

推奨の理由は，①便秘は頻度の高い症状であり，オピオイドのアドヒアランスを悪化させるので，積極的に予防するほうがよい，②下剤の投与を含む便秘の予防により生じうる害より有益性が高い場合が多いと考えられるためである。

下剤として，便の硬さに応じて，便を軟らかくする浸透圧性下剤（酸化マグネシウム，ラクツロース）や，腸蠕動運動を促進させる大腸刺激性下剤の（ピコスルファートナトリウム，センノシド）を使用する。

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，オピオイドによって生じた便秘の治療，またはオピオイドによって生じる便秘の予防として，下剤を処方しておくことを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，便秘を防ぐために，水分・食物繊維の摂取や下剤の投与を含む「予防的な対策」を推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，便秘がよくある副作用であるという認識のもとに，適宜下剤を使用すると記載されている。

● 便秘に関する各ガイドラインの記載

ガイドライン	オピオイドを開始時の下剤の定期的な併用	使用する下剤
EAPC のガイドライン	便秘の予防策として下剤を処方しておくことを推奨	特定の薬剤名の記載はないが，1 種類の下剤を使用するよりも異なる種類の下剤を併用するほうがより効果がみられやすい
ESMO のガイドライン	明確な記載はない	特定の薬剤名の記載はない
NCCN のガイドライン	水分・食物繊維の摂取，下剤の投与を含めて予防的対策をとる	刺激性下剤と塩類下剤を使用する

▶ 臨床疑問 12

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られないがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を中止せずにオピオイドを開始することは，非オピオイド鎮痛薬を中止してオピオイドを開始することに比較して痛みを緩和するか？

推 奨

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛が得られないがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を中止せずにオピオイドを開始することは，鎮痛効果を中等度改善する。

非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない患者の痛みに対してオピオイドを開始する時には，非オピオイド鎮痛薬と併用する。

2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

本臨床疑問に関する無作為化比較試験はない。関連する臨床研究として NSAIDs の効果を比較した 1 件の系統的レビューと，オピオイドを使用している患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を上乗せして併用することによる鎮痛効果を比較した 3 件の無作為化比較試験がある。

McNicol ら[24]の系統的レビューでは，がん疼痛のある患者に対して NSAIDs の効果を比較した 42 件（患者 3,084 例）の研究を検討しており，このなかでオピオイドを使用している患者に対して NSAIDs を併用する場合と併用しない場合の効果を比較した 6 件の研究が検討されている。例えば，Björkman ら[25]による，モルヒネ持続投与が行われている 16 例を対象に，ジクロフェナク坐剤 50 mg/日とプラセボの併用を比較した無作為化比較試験では，2 日後の痛みの VAS の改善率はジクロフェナク群でより高く，モルヒネ使用量もより少なくなった（96 mg/日→83 mg/日 vs 96 mg/日→95 mg/日，p＝0.01）。

また，系統的レビューに含まれていない 3 件の無作為化比較試験として，Mercadante ら[26]による無作為化比較試験では，がん患者 156 例（解析対象は 47 例）を対象に，オピオイド単剤と ketorolac 60 mg/日とオピオイドとの併用とを比較したところ，3 週間後の痛みの NRS は両群で増加したが，ketorolac 併用群ではモルヒネの使用量がより少なかった。痛みに大きな差はなく，便秘は減ったが，胃部不快（gastric discomfort）の頻度が上昇した。

Stambaugh ら[27]による無作為化比較試験では，オキシコドンとアセトアミノフェン投与中の骨転移痛を有するがん患者 30 例を対象に，イブプロフェン 600 mg の上乗せ効果を比較したところ，平均疼痛強度はイブプロフェン群で低く（数値の記載なし，p＜0.05），オキシドコンの使用量も少なかった。

Stockler ら[28]による無作為化比較試験では，強オピオイドを使用しているがん患者 30 例を対象に，アセトアミノフェン 5,000 mg/日とプラセボの併用を比較したところ，アセトアミノフェン群が痛みをより改善した〔投与開始 2 日目と 4 日目の痛みの NRS の平均差は 0.4（95％信頼区間では 0.1～0.8），p＝0.03〕。

＊＊

以上より，非オピオイド鎮痛薬を投与されている患者にオピオイドを開始する場合に，非オピオイド鎮痛薬を中止した場合と中止せずに併用した場合のどちらが鎮痛効果がよいかは不明である。しかし，NSAIDs では消化管への有害作用の頻度が増加する可能性があるが，オピオイドによる疼痛治療が行われている患者に非オピオイド鎮痛薬を上乗せすることは，中等度の鎮痛効果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，非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない患者の痛みに対してオピオイドを開始する時には，非オピオイド鎮痛薬を中止せずに併用することを推奨する。ただし，鎮痛効果は中等度であり，NSAIDs では消化管への有害作用などの副作用の出現頻度が高くなる可能性があるため，長期投与は鎮痛効果と副作用を評価して判断する。

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，痛みの改善または必要とするオピオイド量の減量のために，強オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することを弱い推奨と

している。

ESMO のガイドライン（2012）では，弱オピオイドと非オピオイド鎮痛薬を併用することを強く推奨し，弱オピオイドの代わりに少量の強オピオイドと非オピオイド鎮痛薬を併用することも推奨している。

（浜野　淳，山本　亮）

【文　献】

臨床疑問 7

1）Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain：a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004；27：409-16
2）Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder：a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005；13：888-94

臨床疑問 8

3）Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1995；10：612-23
4）Tassinari D, Drudi F, Rosati M, et al. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain：a systematic review. Palliat Med 2011；25：410-23
5）Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med 2011；25：402-9
6）Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007(4)：CD003868
7）Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. J Pain Symptom Manage 2006；31：242-7
8）King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. Palliat Med 2011；25：454-70
9）Reid CM, Martin RM, Sterne JA, et al. Oxycodone for cancer-related pain：meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006；166：837-43
10）Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. Br J Cancer 2003；89：2027-30
11）Silvestri B, Bandieri E, Del Prete S, et al. Oxycodone controlled-release as first-choice therapy for moderate-to-severe cancer pain in Italian patients：results of an open-label, multicentre, observational study. Clin Drug Investig 2008；28：399-407
12）Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acrta Anaesthesiol Sin 1997；35：25-32（$）
13）Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH, et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. J Pain Symptom Manage 2008；36：268-79
14）Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain：preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. J Pain Symptom Manage 1997；13：254-61（$）
15）Hunt R, Fazekas B, Thorne D, Brooksbank M. A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients. J Pain Symptom Manage 1999；18：111-9（$）
16）van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. Curr Med Res Opin 2003；19：457-69（$）
17）Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, et al. Long-term cancer pain management in morphine pretreated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. Int J Cancer 2003；107：486-92
18）Vielvoye-Kerkmeer AP, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients：an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patients and a group using codeine. J Pain Symptom Manage. 2000；19：185-92（$）
19）Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to

moderate-severe pain：a meta-analysis of randomized clinical trials. J Palliat Care. 2009；25：172-80
20）Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine：a meta-analysis and systematic review of the literature. J Palliat Med. 2008；11：492-501

注：以下の文献はReid CM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。

・Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain 1997；73：37-45
・Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain：a randomized, double-blind, parallel-group study. Eur J Pain 1998；2：239-49
・Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. J Clin Oncol 1998；16：3222-9
・Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. Cancer 1997；79：1428-37
・Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990；47：639-46

臨床疑問 9

21）Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007(4)：CD003868
22）Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step Ⅲ opioids for moderate to severe pain in cancer patients：dose titration：a systematic review. Palliat Med 2011；25：424-30
23）Currow DC, Plummer JL, Cooney NJ, et al. A randomized, double-blind, multi-site, crossover, placebo-controlled equivalence study of morning versus evening once-daily sustained-release morphine sulfate in people with pain from advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2007；34：17-23

注：以下の文献はWiffen PJの系統的レビューに含まれている論文を例として示した。

・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；101：193-8
・Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, et al. Efficacy, safety, and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL) in cancer pain. J Pain Symptom Manegement 2005；29：80-90（**$**）

臨床疑問 12

24）McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005（1）：CD005180
25）Björkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol. 1993；44：1-5
26）Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy：effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. Eur J Cancer 2002；38：1358-63
27）Stambaugh JE Jr, Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1988；44：665-9
28）Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen(paracetamol)improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen：a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 2004；22：3389-94

【参考文献】

臨床疑問 8

29）Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea：a systematic review. J Clin Oncol 2008；26：2396-404

$：製薬会社からの資金提供を受けて行われた研究を示す。

3　オピオイドが投与されている患者

❶ オピオイドが投与されている患者で，持続痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

- ▶13 持続痛のある患者において，行うべき評価は何か？
- ▶14 オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？
- ▶15 オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量の増量は痛みを緩和するか？
- ▶16 あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない*患者において，他のオピオイドへの変更（オピオイドスイッチング）や，他のオピオイドの追加は痛みを緩和するか？
  - ▶16-1 あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更することは，痛みを緩和するか？
  - ▶16-2 あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドを追加することは，痛みを緩和するか？
- ▶17 あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは，痛みを緩和するか？
- ▶18 オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとケタミンの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？
- ▶19 オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとコルチコステロイドの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

- ▶13 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。
- ▶14 オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを併用する。
  1A（強い推奨，高いエビデンスレベル）
- ▶15 オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量を増量する。
  1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

増 量 幅：前日のレスキュー薬の合計量を参考にしながら，定期投与量の30～50%増量を原則とし，患者の状況に応じて増減する。

増量間隔：速放性製剤，持続静注・持続皮下注では 24 時間，徐放性製剤では 48 時間，フェンタニル貼付剤では 72 時間を原則とする。

投与経路：定期投与と同じ経路を原則とする。痛みが強く迅速な鎮痛効果が

＊：「適切な鎮痛効果が得られない」状態
オピオイドを十分に増量しても鎮痛効果が得られない，または痛みがあるにもかかわらず副作用のためにオピオイドを増量できないことと定義した。

必要な場合は，持続静注・持続皮下注または経口速放性製剤による疼痛治療を行う。

▶16-1　あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

▶16-2　あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，専門家に相談したうえで，他のオピオイドを追加する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

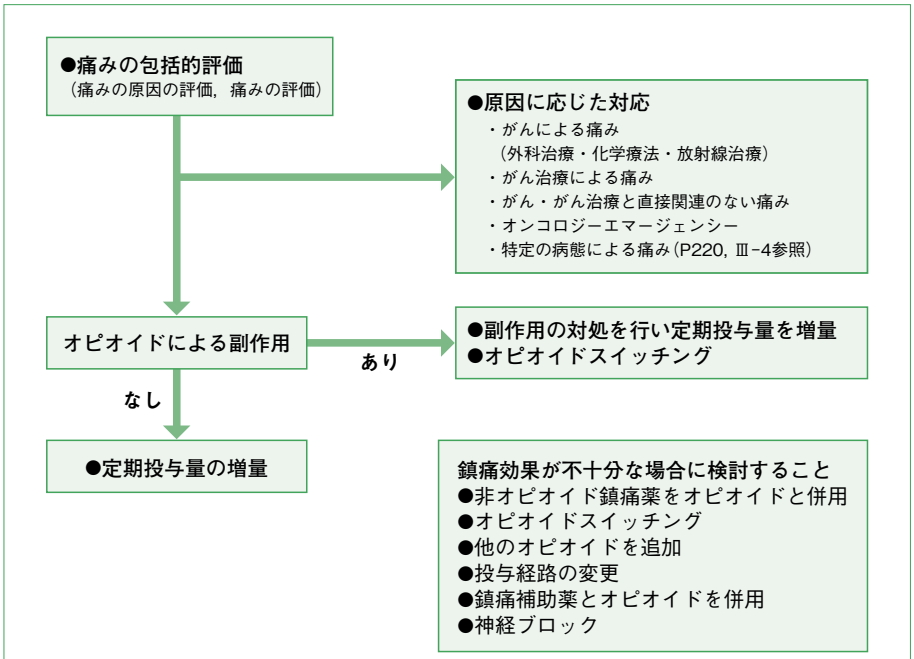
▶17　あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

▶18　オピオイドを増量しても適切な鎮痛効果が得られない場合，専門家に相談したうえで，オピオイドにケタミンを併用する。
2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

▶19　オピオイドが投与されていても鎮痛効果が得られない患者において，特定の病態*においては，副作用に注意しながらコルチコステロイドを投与する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

＊：コルチコステロイドの効果が期待できる病態
脊髄圧迫症候群など神経への圧迫による痛み，炎症による痛み，頭蓋内圧亢進に伴う頭痛，臓器の被膜伸展痛，骨転移に伴う痛みなどを指す。

● 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，オピオイドによる副作用（悪心・嘔吐，眠気など）がない場合は，オピオイドの定期投与量の増量を行う。オピオイドによる副作用がある場合は，副作用の対処をしながらオピオイドの定期投与量を増量するか，または，他のオピオイドへ変更（オピオイドスイッチング）する。鎮痛効果が不十分な場合には，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用，他のオピオイドに変更（オピオイドスイッチング），他のオピオイドを追加，オピオイドの投与経路を変更，鎮痛補助薬とオピオイドを併用，または神経ブロックなどを検討する。

▶臨床疑問 13

持続痛のある患者において，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

がんによる痛みでは鎮痛薬の投与などの痛みに対する治療とともに，外科治療，化学療法，放射線治療などの腫瘍そのものに対する治療を検討する。がん治療による痛み（術後痛症候群，化学療法後神経障害性疼痛など）やがん・がん治療と直接関連のない痛み（脊柱管狭窄症，帯状疱疹など）では原因に応じた治療を行う。痛みがオンコロジーエマージェンシー（脊髄圧迫症候群，骨折・切迫骨折，感染症，消化管の閉塞・穿孔・出血など）の症状であることがあるので，痛みの対応のみでなく，痛みを生じている病態の把握と原因への対応を行う。特殊な疼痛症候群（神経障害性疼痛，骨転移痛，上腹部の内臓痛，胸部痛，会陰部の疼痛，消化管閉塞など）の場合にはそれぞれの対応を検討する（P220，Ⅲ-4 各項を参照）。

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。

特に痛みが持続的にあり，持続痛を伴わない突出痛ではないことを確認する。鎮痛薬が確実に使用されているか（定期的に経口投与しているか，貼付剤がはがれていないかなど）を確認する。また，レスキュー薬の効果を知ることにより，オピオイドに反応しにくい痛みなのか，オピオイドに反応する痛みであるが投与量が足りないのかを区別することができる。

▶ 臨床疑問 14

オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの併用は，痛みを中等度緩和する。

オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを併用する。

1A（強い推奨，高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，オピオイドを使用している患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を上乗せして併用することにより鎮痛効果を比較した 12 件の無作為化比較試験を含む 1 件の系統的レビューがある（P151，臨床疑問 12 参照）。Nabal ら[1]の系統的レビューでは，オピオイドに NSAIDs を上乗せすることは中等度の鎮痛効果を期待できる。一方，アセトアミノフェンの上乗せに関しては根拠が不十分であるとしている。

＊＊

以上より，オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの併用は，中等度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，上記の知見と専門家の合意により，オピオイドで鎮痛効果が得られない患者において，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドを併用することを推奨する。

ただし，鎮痛効果は中等度であり，NSAIDs では消化管への有害作用などの副作用の発現頻度が高くなる可能性があるため，長期投与は鎮痛効果と副作用を評価して判断する。

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，NSAIDs とオピオイドの併用は痛みを改善もしくはオピオイド使用量を減少する可能性があり，弱い推奨としている。しかし，NSAIDs は重篤な副作用に注意が必要であるとしている。アセトアミノフェンに関しては，オピオイドとの併用効果が立証されていないが，副作用が少ないことから NSAIDs より望ましく，弱い推奨としている。

NCCN のガイドライン（2012）では，骨転移による痛みや炎症を伴う痛みに NSAIDs の併用を推奨しているが，腎障害や消化性潰瘍，心毒性といった副作用に注意する必要があるとしている。

ESMO のガイドライン（2012）では，禁忌がなく少なくとも短期間の使用であれ

ば，アセトアミノフェンや NSAIDs は疼痛強度にかかわらず効果が期待できるとしている。

▶臨床疑問 15

オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量の増量は痛みを緩和するか？

推 奨

オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量の増量は痛みを緩和する。

オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量を増量する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

増 量 幅：前日のレスキュー薬の合計量を参考にしながら，定期投与量の30～50%増量を原則とし，患者の状況に応じて増減する。

増量間隔：速放性製剤，持続静注・持続皮下注では 24 時間，徐放性製剤では 48 時間，フェンタニル貼付剤では 72 時間を原則とする。

投与経路：定期投与と同じ経路を原則とする。痛みが強く迅速な鎮痛効果が必要な場合は，持続静注・持続皮下注または経口速放性製剤による疼痛治療を行う。

解 説

本臨床疑問に関する臨床研究として，オピオイドの定期投与により鎮痛効果が十分に得られない持続痛のある患者において，オピオイドの異なる増量幅や増量間隔を比較した無作為化比較試験はない。しかし，WHO 方式がん疼痛治療法に基づくオピオイドの増量により，鎮痛効果が得られることが複数の観察研究で示されている（P37，Ⅱ-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照）。

＊＊

以上より，オピオイドの定期投与により鎮痛効果が十分に得られない持続痛のある患者において，定期投与量の増量は，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，オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量を増量することを推奨する。オピオイド定期投与量の増量を検討する場合としては，1 日 4 回以上の経口レスキュー薬をほぼ等間隔で使用する時，定期的に投与している鎮痛薬の投与前になると必ず痛みが来る時などがある。

増量幅は，専門家の意見から，前日のレスキュー薬の合計量を参考にしながら，定期投与量の 30～50%増量を原則とし，患者の状況に応じて増減することを推奨する。増量間隔は，速放性製剤，持続静注・持続皮下注では 24 時間，徐放性製剤では 48 時間，フェンタニル貼付剤では 72 時間を原則とすることを推奨する。投与経路

は，定期投与と同じ経路を原則とする。痛みが強く迅速な鎮痛効果が必要な場合は，調節のしやすい持続静注・持続皮下注または経口速放性製剤を使用する。

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，NRS が 4 以上の場合は，速やかに経口速放性製剤や持続注射で増量したうえで，直前 24 時間に使用したオピオイドの総量（定期投与量とレスキュー薬の合計量）に基づいて増量を計算するとしている（詳細の方法は P302，Ⅳ-4-1，図 1 参照）。

ESMO のガイドライン（2012）では，高度の痛みで迅速な鎮痛効果が必要な時は持続静注・持続皮下注を推奨している。また，経口レスキュー薬を 1 日 4 回以上の使用でオピオイド徐放性製剤の定期投与量を増量するとしている。

▶ 臨床疑問 16

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドへの変更（オピオイドスイッチング）や，他のオピオイドの追加は痛みを緩和するか？

▶ 16-1

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更することは，痛みを緩和するか？

推 奨

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更することは，痛みを緩和する場合がある。

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

▶ 16-2

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドを追加することは，痛みを緩和するか？

推 奨

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドを追加することは，痛みを緩和するかどうかについて，根拠は不十分である。

あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，専門家に相談したうえで，他のオピオイドを追加する。

2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

解説

16-1　オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）

本臨床疑問に関する臨床研究としては，3件の系統的レビュー〔Quigley[2]，Mercadante ら（2006）[3]，Dale ら[4]〕と1件の前後比較研究があり，無作為化比較試験など質の高いエビデンスではないが，オピオイドの変更は鎮痛効果の改善に有効な手段であると結論づけている。これらの研究の多くは，モルヒネからオキシコドン，フェンタニル，メサドンへの変更により鎮痛効果が得られている。

例えば，Narabayashi ら[5]による前後比較研究では，副作用のためモルヒネを増量できず，中等度以上のがん疼痛のある患者25例を対象として，経口オキシコドンに変更を行ったところ，変更後2.3日で84％の患者において痛みが軽度以下となった。

Riley ら[6]による前後比較研究では，モルヒネで鎮痛効果が得られないか，副作用がコントロールできない患者で，神経障害性疼痛が明らかな患者を除いた48例を対象として，モルヒネからオキシコドンに変更し，無効な場合はフェンタニルかメサドンに変更，さらに無効な場合はフェンタニルかメサドンのうち前回使用しなかったほうに変更を行ったところ，オキシコドンへの変更で79％の患者が，他のオピオイドへの変更3回以内で87％の患者において鎮痛効果が得られた。

Ravera ら[7]による前後比較研究では，5日間以上オピオイド貼付剤で治療しても適切な鎮痛効果が得られないがん患者を含む41例を対象として，オキシコドン徐放性製剤に変更を行ったところ，3日後に痛みは39％減少し，21日後には66％減少した。NRS が7以上の患者では56％から2.6％に減少した。疼痛治療に効果を感じている患者の数は2.6％から92％（効果あり72％，非常に効果あり19％）に増加し，QOL も改善した。

＊＊

以上より，あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更することは，痛みを緩和する場合があること示す相応の根拠があると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない場合には，他のオピオイドに変更することを推奨する（P49，Ⅱ-4-1-4 オピオイドスイッチングの項参照）。

16-2　オピオイドの追加

本臨床疑問に関する臨床研究としては，1件の系統的レビューがある。Fallon ら[8]の系統的レビューでは，他のオピオイドの追加について検討した1件の無作為化比較試験と1件の前後比較試験（患者36例）を検討した結果，オピオイドの追加は弱い推奨のみと結論づけている。

Lauretti ら[9]による無作為化比較試験では，がん患者22例を対象にモルヒネ徐放性製剤のみとモルヒネ徐放性製剤とオキシコドン徐放性製剤の併用とを比較したところ，併用群ではレスキュー薬のモルヒネの使用回数が少なく，悪心・嘔吐も有意に少なかった（$p<0.05$）としている。

Mercadante ら（2004）[10]による前後比較研究では，1週間以内にオピオイドを100％増量しても NRS が4以上の痛みのあるがん患者14例を対象に，他のオピオイドを追加する研究を行った。5例はフェンタニル貼付剤に20％の経口モルヒネを追加し，痛みの NRS は6.7から2.7に低下した。5例は経口モルヒネにフェンタニル

貼付剤を追加し，痛みの NRS は 6.4 から 3.3 に低下した。4 例は経口モルヒネに経口メサドンを追加し，痛みの NRS は 6.2 から 3.0 に低下した。副作用の増強はなかった。

＊＊

以上より，根拠は不十分であるが，あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドを追加することは，痛みを緩和する可能性があると示唆される。

したがって，本ガイドラインでは専門家の合意として，あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，専門家に相談したうえで他のオピオイドを追加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，オピオイドの変更について，モルヒネの副作用で十分な鎮痛効果が得られない場合は，オピオイドを変更することを推奨しており，40～80％で改善がみられるとしている。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイドの副作用や十分な鎮痛効果が得られない場合には，等価の別のオピオイドに変更することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，他のオピオイドに変更することで副作用の軽減と良好な疼痛コントロールが得られる可能性があるとしている。

オピオイドの追加については，既存のガイドラインでオピオイドの併用についての記載はない。

▶ 臨床疑問 17

あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは，痛みを緩和するか？

推 奨

あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは，痛みを緩和する可能性がある。

あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更する。

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，1 件の系統的レビューと 1 件の前後比較研究がある。

Radbruch ら[11]は系統的レビューのなかで Enting ら[12]と Kornick ら[13]の前後比較

研究を取り上げて，オピオイドを経口投与や貼付剤から持続静注・持続皮下注に変更することは痛みを改善するとしている。

Enting ら[12]による前後比較研究では，オピオイドによる疼痛治療が不十分な 100 例の患者を対象とし，経口投与・経皮オピオイドを静脈内投与・皮下投与に変更した。主な変更方法は，経口モルヒネを静脈内投与・皮下投与に変更，フェンタニル貼付剤をフェンタニルかモルヒネの静脈内投与・皮下投与に変更であった。変更後，安静時痛 NRS が 6.3 から 3.4 に，体動時痛 NRS が 8.4 から 4.6 に低下した。悪心，便秘，眠気，混乱，幻覚などの副作用は変更前 78％で認められ，変更後 25％で消失したが 12％で新たに生じた。重篤な副作用は生じなかった。

Kornick ら[13]による前後比較研究では，フェンタニル貼付剤で NRS が 8 以上の痛みのある患者 9 例を対象として等鎮痛用量の持続静注に変更したところ，5 日以内に全例で NRS が 4 以下になり，重篤な副作用は生じなかった。

Drexel ら[14]による前後比較研究では，モルヒネ徐放性製剤や 4 時間毎のモルヒネ単回皮下投与をされていても重度の眠気や悪心があったり鎮痛効果が得られない患者 36 例を対象とし，モルヒネを持続皮下注に変更した。全例で痛みの改善と QOL の改善，モルヒネ投与量の減少が認められた。鎮痛効果は持続皮下注に変更後 10 時間以内にもたらされ，NRS が 5 以上の痛みのある患者はいなくなった。

＊＊

以上より，十分な知見はないが，あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは，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，あるオピオイドの経口投与または経皮投与で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することを推奨する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC ガイドライン（2012）では，オピオイドの経口や経皮投与で十分な鎮痛効果が得られない場合は，投与経路を持続静注・持続皮下注に変更することを推奨している。

NCCN ガイドライン（2012）では，モルヒネ速放性製剤の経口投与を 1 時間おきに2〜3回繰り返しても痛みが緩和できない時は，痛みの評価を再度やり直すとともに，持続静注・持続皮下注に変更することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，高度の痛みで迅速な鎮痛効果が必要な時は持続静注・持続皮下注を推奨している。

（ケタミン・コルチコステロイド以外の鎮痛補助薬については P220，神経障害性疼痛参照）

▶ 臨床疑問 18

オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとケタミンの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとケタミンの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和する可能性がある。

オピオイドを増量しても適切な鎮痛効果が得られない場合，専門家に相談したうえで，オピオイドにケタミンを併用する。

2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，1 件の系統的レビューと 1 件の二重盲検無作為化比較試験がある。

Bell ら[15]による系統的レビューでは，大規模な質の高い無作為化比較試験はなく，根拠としては不十分であるが，ケタミンの有効性を示唆した 4 つの無作為化比較試験と 32 の記述的研究を抽出した。ケタミンの使用量は 1 mg/kg/日～600 mg/日であった。

例えば，Mercadante ら[16]による無作為化比較試験では，モルヒネで緩和されない神経障害性疼痛のあるがん患者10例を対象としたところ，ケタミンは用量依存性に痛みを緩和した〔NRS 6.6→3.8（ケタミン 0.25 mg/kg 投与群），5.9→1.8（ケタミン 0.5 mg/kg 投与群），6.5→6.6（プラセボ群）〕。副作用として，幻覚が 30～40%，酩酊感が 20%に認められた。また，ケタミン投与群ではプラセボ群より眠気が多く認められた〔1.7（ケタミン 0.25 mg/kg 投与群）vs 1.9（ケタミン 0.5 mg/kg 投与群）vs 0.3（プラセボ投与群），投与後 30 分の 0～3 スケール〕。

Jackson ら[17]による前後比較研究では，オピオイドで鎮痛効果が不十分ながん患者 39 例を対象に，ケタミン 100～500 mg/日を 3～5 日間持続皮下注を行ったところ，体性痛 17 例中 15 例（88%），神経障害性疼痛 23 例中 14 例（61%）に有効であった。有効の定義は，NRS が 50%以上低下し，さらに 1 日のオピオイド使用量または疼痛時オピオイド使用回数が 50%以上減少するか生活機能が明らかに改善する場合とした。副作用として，浮遊感 15%，幻覚 7.7%，眠気 5.1%，めまい 2.5%が認められた。

Kannan ら[18]による前後比較研究では，アミトリプチリンやバルプロ酸ナトリウムとモルヒネを副作用の耐えられる最大投与量まで使用していても NRS が 6 以上の神経障害性疼痛のあるがん患者 9 例を対象に，経口ケタミン（1 回 0.5 mg/kg を 3 回/日）による鎮痛効果をみたところ，痛みの NRS は 24 時間後には 7.6 から 3.6 に減少した（p＝0.0092）。

Ogawa ら[19]による前後比較研究では，モルヒネで鎮痛効果が得られないか，またはモルヒネの耐えがたい副作用のある終末期がん患者15例を対象に，ケタミン持続

静注を行ったところ，投与後6時間で1例が幻覚を伴うせん妄で，もう1例が全身衰弱でケタミン投与中止となったが，残りの13例は3〜20 mg/hのケタミン投与で，痛みのVASは5.9から0.3に低下した。

一方，Hardyら[20]による無作為化比較試験では，オピオイドや鎮痛補助薬を使用してもBrief Pain Inventory（BPI）*1平均スコアが3以上の痛みがある患者187例を対象とし，ケタミン（100→300→500 mg/日）またはプラセボ（生理食塩水）の持続皮下注を5日間行ったところ，平均BPIで2以上の低下を有効とした有効率に差はなく（ケタミン27% vs プラセボ31%），痛みの種類（侵害受容性 vs 神経障害性）による有効率にも差はなかった。試験開始前より有害事象が悪化した症例は試験開始翌日で1.95倍，全経過を通してケタミン群でプラセボ群より多かった（NNT*2＝25，NNH*3＝6）。

＊＊

以上より，十分な知見ではないが，オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない神経障害性疼痛やオピオイド耐性を生じた可能性がある患者において，オピオイドとケタミンの併用は，精神症状の発現の可能性が高いが，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，オピオイドを増量しても鎮痛効果が得られず他の治療に反応しない場合は，専門家に相談したうえでオピオイドにケタミンを併用することを考慮する。

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，ケタミンについては系統的レビューを行わず，検討の対象としていない。

ESMOのガイドライン（2012）では，ケタミンの少量投与は難治性の痛みに対して十分ではないがある程度の根拠があるとしている。

►臨床疑問 19

オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとコルチコステロイドの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，特定の病態*4ではオピオイドとコルチコステロイドの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和する可能性がある。

オピオイドが投与されていても鎮痛効果が得られない患者において，特定の病態においては，副作用に注意しながらコルチコステロイドを投与する。

2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

＊1：**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。

＊2：**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。

＊3：**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。

（ケタミン・コルチコステロイド以外の鎮痛補助薬についてはP220，神経障害性疼痛参照）

＊4：**コルチコステロイドの効果が期待できる病態**
脊髄圧迫症候群など神経への圧迫による痛み，炎症による痛み，頭蓋内圧亢進に伴う頭痛，臓器の被膜伸展痛，骨転移に伴う痛みなどを指す。

解 説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，2 件の無作為化比較試験（Bruera ら[21]，Mercadnte ら[22]）と複数の記述的研究（Hardy[23]，Watanabe ら[24]）がある。

Bruera ら[21]による，弱オピオイド（propoxyfen と dipyrone の合剤）の経口投与を受けている終末期がん患者 40 例を対象とした無作為化クロスオーバー比較試験では，メチルプレドニゾロン 32 mg，5 日間の投与により，痛みの VAS が低下した（58→37 vs 58→50，$p<0.01$）。

Mercadante ら[22]による，緩和ケア病棟に入院した中等度以上のがん疼痛のある患者76例を対象とした無作為化比較試験では，オピオイド投与に加えてデキサメタゾン 8 mg/日の投与は消化器症状（悪心・嘔吐，便秘）と全般的快適さ（sense of well-being）に短期的効果をもたらしたが，鎮痛効果はオピオイド単独と同等であり（NRS 7.1→1.9 vs 5.4→2.2，2 週間後），コルチコステロイドによる鎮痛効果を示せなかった。しかし本研究は，オピオイドで鎮痛効果が不十分な患者だけを対象としているわけではなく，1 カ月以内にコルチコステロイド投与を受けた患者と，痛み以外の症状に対してコルチコステロイドの適応がある患者は除外されているので，痛みに対するコルチコステロイドの適応と考えられる患者は除外されている可能性がある。

＊＊

以上より，オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，がん疼痛全体としては鎮痛効果を向上するという根拠は乏しいが，脊髄圧迫症候群など神経への圧迫による痛み，炎症による痛み，頭蓋内圧亢進に伴う頭痛，臓器の被膜伸展痛，骨転移に伴う痛みなどの病態においてはオピオイドとコルチコステロイドの併用は，オピオイド単独に比較して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，長期使用に伴う副作用（高血糖，胃潰瘍，易感染性，口腔カンジダ症，満月様顔貌など）に注意しつつ，コルチコステロイドの適応と考えられる病態であれば，オピオイドとコルチコステロイドの併用を推奨する。併用の効果が認められれば効果の認められる最少量で併用し，効果がなければ漫然と使用せずに一定期間で減量・中止する。

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，神経圧迫，多発骨転移による痛み，炎症，消化管閉塞による痛みに対するコルチコステロイドの投与を推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，神経圧迫による痛みの場合はコルチコステロイドの投与を推奨している。

（佐藤恭子，須賀昭彦，山本　亮）

【文　献】

臨床疑問 16

1）Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO step Ⅲ opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. Palliat Med 2012；26：305-12
2）Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004（3）：CD004847
3）Mercadante S, Bruera E. Opioid switching：a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006；32（4）：304-15
4）Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines：opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med 2011；25：494-503
5）Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects：an open-label trial. Jpn J Clin Oncol 2008；38：296-304
6）Riley J, Ross JR, Rutter D, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. Support Care Cancer 2006；14：56-64
7）Ravera E, Di Santo S, Bosco R, et al. Controlled-release oxycodone tablets after transdermal-based opioid therapy in patients with cancer and non-cancer pain. Aging Clin Exp Res 2011；23：328-32
8）Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step Ⅲ opioid therapy in cancer pain：an EPCRC opioid guideline project. Palliat Med 2011；25：597-603
9）Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. Br J Cancer 2003；89：2027-30
10）Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain：preliminary data. Support Care Cancer 2004；12：762-6

臨床疑問 17

11）Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain：An EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2011；25：578-96
12）Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. Cancer 2002；94：3049-56
13）Kormick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, et al. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. Cancer 2003；97：3121-4
14）Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. Pain 1989；36：169-76

臨床疑問 18

15）Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2012；11：CD003351
16）Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy：a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. J Pain Symptom Manage 2000；20：246-52
17）Jackson K, Ashby M, Martin P, et al."Burst" ketamine for refractory cancer pain：an open-label audit of 39 patients. J Pain Symptom Manage 2001；22：834-42
18）Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. J Pain Symptom Manage 2002；23：60-5
19）Ogawa S, Kanamaru T, Noda K, et al. Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. Pain Clinic 1994；7：125-9
20）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 19

21）Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer

patients：a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep 1985；69：751-4
22）Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. Am J Hosp Palliat Care 2007；24：13-9
23）Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. Palliat Med 2001；15：3-8

【参考文献】

臨床疑問 19

24）Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as a adjuvant analgesics. J Pain Symptom Manage 1994；9：442-5

❷ オピオイドが投与されている患者で，突出痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

►20 突出痛のある患者において，行うべき評価は何か？

►21 突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

►22 定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量・投与間隔の短縮は，増量・投与間隔の短縮をしない場合に比較して，痛みを緩和するか？

►23 レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量は，増量しない場合に比較して痛みを緩和するか？

►24 突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

►20 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。

►21 ①突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬を投与する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

投 与 量：経口投与では 1 日投与量の 10～20%の速放性製剤を，持続静注・持続皮下注では 1 時間量を急速投与する。

投与間隔：経口投与の場合は 1 時間毎，持続静注・持続皮下注の場合は 15～30 分毎とする。

投与経路：定期投与と同じ経路を原則とする。発現から最大になるまでの時間の短い突出痛に対しては，持続静注・持続皮下注・口腔粘膜吸収剤を検討する。ただし，口腔粘膜吸収剤は持続痛がコントロールされている場合に限る。

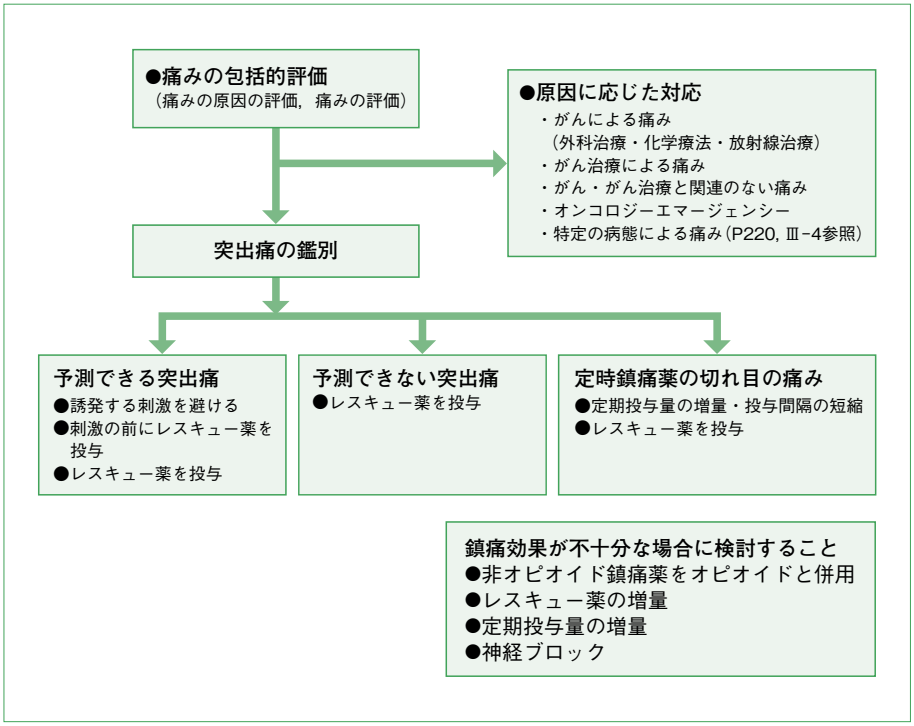
②レスキュー薬の効果が不十分であった場合，眠気が許容できる範囲で，レスキュー薬の投与量を増量する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

►22 定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量，または，投与間隔の短縮を行う。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►23 レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，専門家へ相談のうえ，眠気が許容できる範囲でオピオイドの定期投与量を増量する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

►24 突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用する。
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。痛みが持続痛ではなく突出痛であることを確かめ，予測できる突出痛，予測できない突出痛，および，定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）に分類する。予測できる突出痛では，誘発する刺激を避け，誘発する刺激の前にレスキュー薬の投与を行う。定時鎮痛薬の切れ目の痛みでは，オピオイドの定期投与量の増量・投与間隔の短縮を行う。いずれも，突出痛に対してはオピオイドのレスキュー薬を投与する。鎮痛効果が不十分な場合は，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用，レスキュー薬の増量，オピオイドの定期投与量の増量，または神経ブロックなどを検討する。

▶ 臨床疑問 20

突出痛のある患者において，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

がんによる痛みでは鎮痛薬の投与などの疼痛治療とともに，外科治療，化学療法，放射線治療などの腫瘍そのものに対する治療を検討する。がん治療による痛み（術後痛症候群，化学療法後神経障害性疼痛など）やがん・がん治療と直接関連のない痛み（脊柱管狭窄症，帯状疱疹など）では原因に応じた治療を行う。痛みがオンコロジーエマージェンシー（脊髄圧迫症候群，骨折・切迫骨折，感染症，消化管の閉塞・穿孔・出血など）の症状であることがあるので，痛みへの対応のみでなく，痛

みを生じている病態の把握と原因への対応を行う。特殊な疼痛症候群（神経障害性疼痛，骨転移痛，上腹部の内臓痛，胸部痛，会陰部の痛み，消化管閉塞など）の場合にはそれぞれの対応を検討する（P220，Ⅲ-4 各項を参照）。

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，レスキュー薬の鎮痛効果と副作用について評価する。

突出痛が生じる経過を明らかにし，体動時痛など予測できる突出痛，予測できない突出痛，定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）に分類する。さらに突出痛の発現から最大になるまでの時間と持続時間を評価することにより，レスキュー薬の投与経路などを決める参考にする。

▶ 臨床疑問 21

突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

推 奨

突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬は痛みを緩和する。

①突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬を投与する。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

投 与 量：経口投与では 1 日投与量の 10～20%の速放性製剤を，持続静注・持続皮下注では 1 時間量を急速投与する。

投与間隔：経口投与の場合は 1 時間毎，持続静注・持続皮下注の場合は 15～30 分毎とする。

投与経路：定期投与と同じ経路を原則とする。発現から最大になるまでの時間の短い突出痛に対しては，静脈内・皮下投与・口腔粘膜吸収剤を検討する。ただし，口腔粘膜吸収剤は持続痛がコントロールされている場合に限る。

②レスキュー薬の効果が不十分であった場合，眠気が許容できる範囲で，レスキュー薬の投与量を増量する。

2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

解 説

1）レスキュー薬の鎮痛効果に関する臨床研究

本臨床疑問に関する臨床研究は，12 件の無作為化比較試験と 1 件の比較試験を含む 6 件の系統的レビュー，4 件の前後比較研究（1 件は無作為化比較試験）がある。

（1）経粘膜吸収型フェンタニル製剤に関する研究

フェンタニル粘膜吸収剤〔fentanyl buccal tablet（FBT），sublingual fentanyl

（SLF），oral transmucosal fentanyl citrate（OTFC，本邦未発売），intranasal fentanyl spray（INFS，本邦未発売）または fentanyl pectin nasal spray（FPNS，本邦未発売）〕に関する，12 件の無作為化比較試験と 1 件の比較試験を含む 6 件の系統的レビューがある[1-19]。これらの系統的レビューでは，突出痛に対するフェンタニル粘膜吸収剤はプラセボに比較して有効であると結論している。また，レスキュー薬の投与量は定期投与量から一律に決めることはできず患者個々にあわせた投与量の調整が必要であるとしている。

既存の経口の速放性製剤とフェンタニル粘膜吸収剤の比較に関する 3 件の無作為化比較試験がある。

Coluzzi ら[10]による無作為化比較試験では，オピオイドの定期投与として経口モルヒネ換算で 60～1,000 mg/日が投与され，持続痛が中等度以下にコントロールされており，1～4 回/日の突出痛を有するがん患者 75 例を対象とし，モルヒネ速放性製剤と OTFC の効果を比較した。15 分後の痛みの強度が 33%以上低下している場合を有効と定義し，モルヒネ速放性製剤と OTFC はそれぞれ 32%と 42%に有効であった（$p<0.001$）。投与量は漸増法により有効なレスキュー薬の投与量を決定したところ，定期投与量と有効なレスキュー薬の投与量に関連は認めなかった。副作用に関するデータは示されていない。

Davies ら[11]による無作為化比較試験では，オピオイドの定期投与として経口モルヒネ換算で 60 mg/日以上が投与され，1～4 回/日の突出痛を有するがん患者 84 例を対象とし，モルヒネ速放性製剤と FPNS の効果と認容性を比較した。10 分後の痛みの強度が 2 ポイント以上減少している場合を有効と定義し，モルヒネ速放性製剤と FPNS はそれぞれ 45%と 52%に有効であった（$p<0.05$）。副作用に関するデータは FPNS 投与時の鼻腔に関する副作用のみが示されており，軽度の鼻閉が 2.2%，軽度の鼻汁が 4.5%に認められた。

（2）経口投与に関する研究

Coluzzi ら[10]による，突出痛に対する無作為化比較試験の対照群では，突出痛に対して，レスキュー薬として平均 31±14 mg のモルヒネ速放性製剤を投与し，15 分後に 32%の例において痛みの強度が 33%以上低下し，投与前と比較して投与 60 分後の痛みの NRS は約 3.5（図による表示のみで正確な数値の記載はなし）低下した。モルヒネ速放性製剤の投与量は漸増法により有効なレスキュー薬の投与量を決定し，定期投与量と有効なレスキュー薬の投与量に関連は認めなかった。副作用に関するデータは示されていない。

（3）静脈内投与に関する研究

Mercadante ら（2007）[20]による無作為化比較試験では，突出痛のある患者 25 例を対象に，経口モルヒネ換算 1 日投与量の 1/5 相当のモルヒネ静注（静注：経口＝1：3 の換算比を使用，例えば，経口モルヒネ 90 mg/日は，モルヒネ静注換算 30 mg/日相当であり，その 1/5 であるモルヒネ 6 mg を静脈内投与）と OTFC の効果を比較したところ，モルヒネ静注群では投与前，15 分後，30 分後の平均の痛みの NRS は，それぞれ，6.9，3.3，1.7 であった。有効な疼痛緩和（NRS 33%以上の低下と定義）は 15 分後で 74%，30 分後で 87%であった。副作用スケール 2～3 の副作用として，悪心 3.7%，眠気 19%，混乱 5.6%が認められた。

Mercadante ら（2004）[21]による前後比較研究では，突出痛のある患者 48 例（突

出痛 171 例）を対象に，経口モルヒネ換算 1 日投与量の 1/5 相当のモルヒネ静注の突出痛に対する効果を検討したところ，95％の症例で有効な疼痛緩和（NRS 33％以上の低下と定義）が得られた。有効例における最大効果発現までの平均時間は 17.7 分であった。副作用スケール 2〜3 の副作用は，悪心・嘔吐 7.0％，眠気 15％，混乱 0.6％で認められた。

Mercadante ら（2008）[22]による前後比較研究では，突出痛のある患者 99 例（突出痛 469 例）を対象に，経口モルヒネ換算 1 日投与量の 1/5 相当のモルヒネ静注の突出痛に対する効果を検討したところ，平均疼痛強度は NRS で投与前 7.2 から 15 分後 2.7 へ低下し，全体の 61％で有効な疼痛緩和（NRS 33％以上の低下と定義）が得られた。重大な副作用は認められなかった。

（4）皮下投与に関する研究

Enting ら[23]による前後比較研究では，突出痛のある患者 58 例を対象に，皮下計算量での総オピオイド 1 日投与量の 10〜15％相当の hydromorphone（43 例），モルヒネ（11 例），sufentanil（4 例）を自己注射し，副作用（具体的な記載なし）のない範囲で有効な投与量まで増量したところ，有効率は「よい」84％，「まあまあ」14％，「変わらない」2％であった。1 日投与量は経口モルヒネ換算 280 mg/日，平均レスキュー薬投与量は皮下モルヒネ換算 25 mg であった。効果発現までの時間は 5〜10 分であった。副作用による中止は 1 例であった。

＊＊

以上より，突出痛に対してオピオイドのレスキュー薬投与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，突出痛に対して，オピオイドのレスキュー薬を投与することを推奨する。

2）レスキュー薬の投与量，投与間隔，投与経路

（1）投与量

前述の臨床研究では，レスキュー薬として経口・静脈内・皮下投与のいずれにおいてもオピオイドの 1 日投与量の 10〜20％相当の量を投与しており，この投与量は安全かつ有効であることが示唆される。一方，持続静注・持続皮下注の場合，本邦では 1 時間量（定期投与量の 1/24）の急速投与がレスキュー薬として広く用いられており，経験的に安全で効果があると考えられている。

したがって，これらの知見と専門家の合意から，本ガイドラインでは，初回のレスキュー薬の投与量として経口投与では 1 日投与量の 10〜20％相当のオピオイド速放性製剤を，持続静注・持続皮下注では 1 時間量を初回の投与量として投与することを推奨する。ただし，レスキュー薬の投与量は，鎮痛効果と副作用を評価し，患者の状態に応じて調節する。

また，フェンタニル速放性製剤は，定期投与量にかかわらず低用量から開始し，有効な用量まで増量する。

さらに，レスキュー薬は，体格が小さい，高齢である，全身状態が不良である場合には，より少量から開始することが望ましい。

（2）投与間隔

薬物の投与間隔に関しては，根拠となる臨床研究はない。

＊：T_{max}（maximum drug concentration time）
最高血中濃度到達時間。薬物投与後，血中濃度が最大〔最高血中濃度（C_{max}）〕に到達するまでの時間。

本ガイドラインでは，それぞれの最高血中濃度到達時間（T_{max}）＊を勘案し，専門家の合意から，経口の場合は1時間毎，経静脈投与・皮下投与の場合は15〜30分毎とすることを推奨する。

レスキュー薬の追加がほぼ等間隔で必要な場合は，持続痛の緩和が不十分であると考えられるため，オピオイドの定期投与量の増量を検討する（P155，Ⅲ-1-3 オピオイドが投与されている患者の項参照）。

（3）投与経路

投与経路は，定期投与されているオピオイドと同じ経路を使用することを原則とする。経口投与が最も簡便であるが，効果発現までに時間がかかるため，痛みが発現してから最大になるまでの時間の短い突出痛に対しては，効果発現までの時間が短い静脈内・皮下投与（患者自己調節鎮痛法：patient control analgesia；PCA）・口腔粘膜吸収剤を検討する。ただし，口腔粘膜吸収剤は持続痛がコントロールされている場合に限る。

直腸内投与に関しては，他の投与経路が困難な場合の投与経路の選択肢となりうる。レスキュー薬を直腸内投与する場合，投与量はオピオイド1日投与量の10〜20％を1回投与量とし，投与間隔はT_{max}から2時間を目安とする。

＊＊

以上より，確立した知見ではないが，レスキュー薬投与量の増量により突出痛に対する効果が改善する可能性がある。

したがって，本ガイドラインでは，これらの知見と専門家の合意より，レスキュー薬の鎮痛効果が不十分であった場合，眠気が許容できる範囲で，レスキュー薬の投与量を増量することを推奨する。ただし，レスキュー薬の増量方法は安全性と有効性が確認された標準化された方法がないので，患者の個々にあわせた評価と観察が必要である。すなわち，レスキュー薬の投与後，血中濃度が最高となる時間の鎮痛効果，眠気，呼吸数などを評価し，眠気，呼吸数の低下がみられずに痛みが緩和できない場合に，50％を目安として漸増し，鎮痛効果と副作用を継続的に評価する。

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，フェンタニル粘膜吸収剤を中心に記載されている。突出痛に対して経口の速放性製剤，FBT，またはINFSを投与することを推奨している。FBTまたはINFSは効果発現がより早く，持続時間が短いために経口の速放性製剤よりも適切な場合があるとしている。レスキュー薬の投与量は定期投与量から一律に決めることはできず，患者個々にあわせた投与量の調整を推奨している。

NCCNのガイドライン（2012）では，NRSが4以上の突出痛に対して，1日投与量の10〜20％のオピオイドを経口もしくは静脈内・皮下投与することを推奨している。経口投与では投与1時間後に，静脈内投与では投与15分後に，皮下投与では投与30分後に再評価を行う。レスキュー薬の効果がない，もしくは痛みが悪化した場合はレスキュー薬の投与量を50〜100％増量してさらに追加投与を行う。突出痛の改善がNRS 4〜6までにとどまれば同量を投与し，再評価を行う。同量の投与を2〜3回繰り返し，NRS 4〜6のままである場合は投与経路の変更を検討する。突出痛の

改善がNRS 0〜3に改善すれば，必要に応じて1日に使用したレスキュー薬の投与量を定期投与に追加することを推奨している。

ESMOのガイドライン（2012）では，レスキュー薬は，1日投与量の10〜15%のオピオイドを投与することを推奨している。1日に4回以上レスキュー薬を使用する場合は定期投与量を調整することを推奨している。

▶臨床疑問 22

定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量・投与間隔の短縮は，増量・投与間隔の短縮をしない場合に比較して，痛みを緩和するか？

推奨

定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量，または，投与間隔の短縮は，痛みを緩和する。

定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量，または，投与間隔の短縮を行う。

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比較試験，前後比較研究はともにないが，がん疼痛に対し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り，これらでは定期投与量の増量または投与間隔の短縮を行ったものが含まれている（P37，Ⅱ-3 WHO方式がん疼痛治療法の項参照）。

1）速放性製剤

速放性製剤に関連した臨床研究として，2件の無作為化比較試験がある。

Todら[24]による無作為化比較試験では，モルヒネ速放性製剤を定期投与されているがん患者20例を対象に，4時間毎のモルヒネ投与と就寝前の倍量投与を比較した。夜間にレスキュー薬の使用が必要であった患者の割合，朝・夜間の痛みとも，就寝前に倍量投与した群に痛みが強く（それぞれ，20% vs 55%，$p=0.016$；0.8 vs 2.5，$p<0.01$；0.5 vs 2.3，$p<0.01$），夜間の突出痛の予防を目的とした場合には就寝前の倍量投与よりも投与間隔の短縮が有効であると結論した。

一方，Daleら[25]による無作為化比較試験では，がん疼痛に対してモルヒネ速放性製剤を定期投与されている患者19例を対象に，十分なオピオイド定期投与量の増量を行ったあとに，4時間毎のモルヒネ速放性製剤の投与と就寝前の倍量投与を比較した。両群において疼痛強度は同等（1.3 vs 0.8，$p=0.058$）であり，投与間隔の短縮と比較して就寝前の倍量投与の有効性を否定できないとしている。

＊＊

以上より，速放性製剤を定期オピオイドとして使用する場合に定時鎮痛薬の切れ目の痛みを防ぐために，オピオイドの定期投与量を増量する方法と投与間隔を短くする方法のいずれが有効かは知見が一致しておらず結論できない。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意として，速放性製剤を使用している場合，定時鎮痛薬の切れ目の痛みが発現する場合にはオピオイド徐放性製剤の導入を含む定期投与量の増量，または，投与間隔の短縮のいずれかを行い，鎮痛効果を評価することを推奨する。

2）徐放性製剤

徐放性製剤に関連した臨床研究は，無作為化比較試験，前後比較研究ともにない。すなわち，徐放性製剤を定期オピオイドとして使用する場合に，定期投与量の増量または投与間隔の短縮が定時鎮痛薬の切れ目の痛みを緩和するかは明らかではない。

しかし，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り，これらには定期投与量の増量または投与間隔の短縮を行ったものが含まれていると考えられる（P37，Ⅱ-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照）。また，徐放性製剤は作用時間が長いため投与量の増量により血中濃度の維持が可能となり，定時鎮痛薬の切れ目の痛みを防ぐ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，専門家の合意として，定時鎮痛薬の切れ目の痛みに対して徐放性製剤によるオピオイド定期投与量の増量を推奨する。

オピオイドの定期投与量の増量によっても定時鎮痛薬の切れ目の痛みがなくならない，もしくは増量によって副作用が出現する場合は，24 時間徐放性製剤であれば 12 時間毎に，12 時間徐放性製剤であれば 8 時間毎に投与することを検討する。

＊＊

以上より，定時鎮痛薬の切れ目の痛みに対して，オピオイドの定期投与量の増量，または，投与間隔の短縮は，いずれも，痛みを緩和する可能性があると考えられる。本ガイドラインでは，定時鎮痛薬の切れ目の痛みに対して，オピオイドの定期投与量の増量，または，投与間隔の短縮を行うことを推奨する。

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，持続痛がコントロールされていないための痛みの増悪には，定期投与量を調整することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，定期投与量を増量することを推奨している。

▶臨床疑問 23

レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量は，増量しない場合に比較して痛みを緩和するか？

推奨

レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量は，痛みを緩和するという根拠は不十分である。

レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，専門家へ相談のうえ，眠気が許容できる範囲でオピオイドの定期投与量を増量する。

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はない。関連した臨床研究として 1 件の前後比較研究がある。

Mercadante ら[26]による前後比較研究では，骨転移に関連した体動によって誘発される突出痛のある患者 25 例を対象とし，モルヒネ持続静注による増量を行い，安静時痛が消失（NRS で 4 以下と定義）した後，体動時痛が NRS で 4 以下となるのを目標に定期の経口モルヒネを副作用が許容できる範囲で増量したところ，治療前の安静時痛・体動時痛の平均 NRS はそれぞれ 5.3，9.2 であったが，安静時痛が緩和された翌日には 1.8，4.8 へ改善し，退院日にはそれぞれ 2.0，4.6 であった。平均経口モルヒネ量は 102 mg/日から 125 mg/日に増量された。オピオイドの増量を妨げる副作用としては，悪心・嘔吐が 12%，眠気が 4%で認められた。

＊＊

以上より，オピオイドの定期投与量の増量により骨転移による体動時痛の痛みが低下することが示唆されるが，この研究は「レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛」を対象としたものではなく，また，骨転移による体動時痛に関する研究であり，骨転移による体動時痛以外の突出痛でも同様に鎮痛効果が得られるかは不明である。また，入院による安静などオピオイド定期投与量の増量以外の介入による鎮痛効果が関与している可能性もある。

さらに，安静時の持続痛が緩和されている状況でのオピオイドの定期投与量の増量は過量投与の危険性があり，増量を行う場合に，どのくらいの増量を行えばよいかについて，判断材料となる根拠は存在しない。

すなわち，レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛に対して，オピオイドの定期投与量の増量が痛みを緩和する可能性はあるが根拠は不十分であると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，これらの知見と専門家の合意から，レス

キュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛に対して，専門家への相談のうえ，眠気などの副作用が出現しない範囲でオピオイドの定期投与量の増量を検討することを推奨する。増量幅は，安全性の点から 20％を目安とした慎重な増量を行い，継続して十分な観察を行うことが望ましい。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2012），ESMO のガイドライン（2012）および NCCN のガイドライン（2012）において，突出痛に対してオピオイドの定期投与量の増量に関して言及しているものはない。

▶ 臨床疑問 24

突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？

推 奨

突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することは，痛みを緩和する可能性がある。

突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用する。
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無作為化比較試験，前後比較研究はともにない。すなわち，突出痛に対してオピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することが，オピオイド単独投与と比較して痛みを改善するかは明らかではない。

しかし関連した知見として，全般的な痛みに対して非オピオイド鎮痛薬・オピオイドの併用により，鎮痛効果が増強することが示されている（P151，臨床疑問 12 参照）。

したがって，本ガイドラインでは，非オピオイド鎮痛薬が投与されていない場合はオピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することを推奨する。ただし，その鎮痛効果は中等度であり，特に NSAIDs を使用する場合は長期投与により副作用の発現頻度が高くなるため，鎮痛効果と副作用を評価し長期投与を行うか判断するのが望ましい。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2002）では，NSAIDs などの抗炎症薬は，骨転移による痛みや粘膜・皮膚病変に関連する突出痛に対して有効な可能性があるとしている。

EAPC のガイドライン（2012）では，突出痛に対してオピオイドと非オピオイド鎮痛薬の併用についての記載はない。

（野村基雄，山本　亮）

【文　献】

臨床疑問 21

1) Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate：randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998；90：611-6
2) Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin J Pain 2006；22：805-11
3) Portenoy RK, Messina J, Xie F, et al. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain：a randomized, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2007；23：223-33
4) Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer：a phase Ⅲ, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009；31：1177-91
5) Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain：an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009；25：2805-15
6) Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain：results from a randomized phase Ⅱ study. Palliat Med 2010；24：286-93
7) Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. Pain 2010；151：617-24
8) Taylor D, Galan V, Weinstein SM, et al. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. J Support Oncol 2010；8：184-90
9) Zeppetella G, Messina J, Xie F, et al. Consistent and clinically relevant effects with fentanyl buccal tablet in the treatment of patients receiving maintenance opioid therapy and experiencing cancer-related breakthrough pain. Pain Pract 2010；10：287-93
10) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain：a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001；91：123-30
11) Davies A, Sitte T, Elsner F, et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. J Pain Symptom Manage 2011；41：358-66
12) Fallon M, Reale C, Davies A, et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain：a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. J Support Oncol 2011；9：224-31
13) Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, et al. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. Curr Med Res Opin 2011；27：519-30
14) Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2006 (2)：CD004311
15) Gordon DB. Oral transmucosal fentanyl citrate for cancer breakthrough pain：a review. Oncol Nurs Forum 2006；33：257-64
16) Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, et al. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. Clin Drug Investig 2011；31：605-18
17) Hansen MS, Mathiesen O, Trautner S, et al. Intranasal fentanyl in the treatment of acute pain—a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2012；56：407-19
18) Dietrich E, Gums JG. Intranasal fentanyl spray：a novel dosage form for the treatment of breakthrough cancer pain. Ann Pharmacother 2012；46：1382-91
19) Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. CNS Drugs 2012；26：509-35
20) Mercadante S, Villari P, Ferrera, P et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. Br J Cancer 2007；96：1828-33
21) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for

episodic（breakthrough）pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. J Pain Symptom Manage 2004；27：352-9
22）Mercadante S, Intravaia G, Villari P, et al. Intravenous morphine for breakthrough（episodic-）pain in an acute palliative care unit：a confirmatory study. J Pain Symptom Manage 2008；35：307-13
23）Enting RH, Mucchiano C, Oldenmenger WH, et al. The“pain pen”for breakthrough cancer pain：a promising treatment. J Pain Symptom Manage 2005；29：213-7

臨床疑問 22
24）Todd J, Rees E, Gwilliam B, et al. An assessment of the efficacy and tolerability of a“double dose”of normal-release morphine sulphate at bedtime. Palliat Med 2002；16：507-12
25）Dale O, Piribauer M, Kaasa S, et al. A double-blind, randomized, crossover comparison between single-dose and double-dose immediate-release oral morphine at bedtime in cancer patients. J Pain Symptom Manage 2009；37：68-76

臨床疑問 23
26）Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. J Pain Symptom manage 2004；28：505-10

2 オピオイドによる副作用

1 悪心・嘔吐

● オピオイドが投与された患者において，悪心・嘔吐が発現した時に有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

- ►25 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？
- ►26 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，制吐薬は，プラセボに比較して悪心・嘔吐を改善するか？
- ►27 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？
- ►28 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推 奨

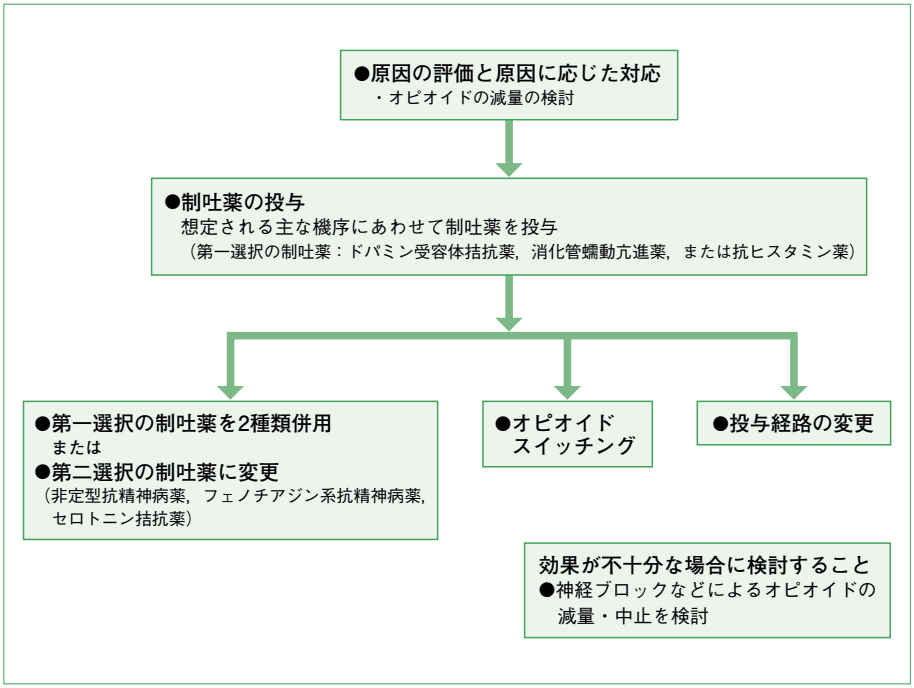
►25 悪心・嘔吐を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。

►26 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，想定される機序から制吐薬を選択し，投与する。
1C（強い推奨，とても低いエビデンスレベル）

►27 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドを変更する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►28 オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。
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



悪心・嘔吐の原因を評価し，原因に応じた対応を行う。オピオイドによる悪心・嘔吐の場合は，想定される主な機序により第一選択の制吐薬として，ドパミン受容体拮抗薬，消化管蠕動亢進薬，または抗ヒスタミン薬のいずれかをオピオイドと併用する。第一選択の制吐薬が無効であった場合には，オピオイドは継続し，第一選択の制吐薬を２種類併用するか，または第二選択の制吐薬として，非定型抗精神病薬，フェノチアジン系抗精神病薬，またはセロトニン拮抗薬のいずれかを使用する。あるいはオピオイドスイッチング，または，オピオイドの投与経路の変更（必要に応じて制吐薬を併用）を検討する。効果が不十分な場合，神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 25

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

推 奨

悪心・嘔吐を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。

解 説

がん患者の悪心・嘔吐の原因としてオピオイド以外に，薬物（ジギタリス，抗菌薬，鉄剤，抗がん剤など），消化器疾患（胃潰瘍，消化管閉塞，便秘など），電解質異常（高カルシウム血症，低ナトリウム血症など），感染症，高血糖，中枢神経系の病変（脳転移，がん性髄膜炎など），放射線治療などがある。これらの原因には治療可能なものもあるため，オピオイドによる悪心・嘔吐と判断する前に治療可能な原因を評価し，治療を検討する。

具体的には，投与薬物を確認し，悪心の発現や増悪との時間関係を検討する。ま

た，腹部所見や神経所見など理学所見をとり，血液検査（補正カルシウム値[*1]を含む），腹部単純 X 線写真，頭部画像検査を検討することにより，主要な悪心・嘔吐の原因を鑑別することができる。

オピオイドが原因と考えられる場合は，初回投与や増量の直後では数日間で耐性ができることが多いため可能であれば経過をみる。鎮痛効果が十分であればオピオイドを徐々に減量し，鎮痛効果が不十分であれば非オピオイド鎮痛薬・神経ブロック[*2]・放射線治療など他の鎮痛手段を加えてオピオイドを減量できるかを検討する。モルヒネが投与されている場合，腎機能障害が生じるとモルヒネの投与量は同一でもモルヒネの代謝産物が蓄積することにより悪心・嘔吐を発現することがある。

＊1：**補正カルシウム値**＝カルシウム値＋(4.0－アルブミン値)。がん患者ではアルブミンが低下していることが多いため注意する。

＊2：**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。

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，痛みが緩和されている患者において，モルヒネによる副作用が問題となっている場合は，モルヒネ投与量を減量することで，これらの副作用を軽減できる可能性があるとしている。また，中枢神経系の病変，代謝性障害(高カルシウム血症など)，敗血症，消化管閉塞，薬物(抗菌薬，NSAIDs，化学療法)，放射線治療の可能性を評価し，代謝性疾患（高カルシウム血症など），脱水，敗血症は治療し，必要性がなく副作用を生じているかもしれない薬物は中止するべきとしている。

NCCN のガイドライン（2012）では，悪心がみられた場合，消化管蠕動の有無を確かめること，オピオイド以外の悪心の原因（便秘，中枢神経系の病変，化学療法，放射線治療，高カルシウム血症など）を除外することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，神経ブロックや放射線治療，他の鎮痛薬を併用することでオピオイド投与量を減らし悪心を改善できることがあるとしている。

▶臨床疑問 26

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，制吐薬は，プラセボに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，制吐薬は，悪心・嘔吐を改善する。

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，想定される機序から制吐薬を選択し，投与する。

1C（強い推奨，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，4 件の系統的レビューがあるが（Glare ら[1]，Naeim ら[2]，McNicol ら[3]，Laugsand ら[4]），質の高い臨床研究はほとんどない。

1）想定される機序に応じた制吐薬の使用

想定される機序により制吐薬を使用することの有用性を検討した研究として，3つの前後比較研究がある。Bentley ら[5]は，緩和ケア病棟に入院している37例のがん患者に対して，想定される病態に応じて制吐薬を投与したところ，悪心は82%，嘔吐は84%に臨床的な改善がみられた。Lichter ら（1993）[6]は，87例の終末期がん患者に対して，想定される病態に応じた悪心・嘔吐の治療を行ったところ，48時間以内に93%の患者において悪心・嘔吐が臨床的に改善した。Stephenson ら[7]は，緩和ケア病棟に入院している61例のがん患者に対して病態に応じた悪心・嘔吐の治療を行った。原因は，消化管運動の低下（44%），オピオイドを含む薬物などによる化学受容体の刺激（33%）などであり，1週間以内に悪心の56%，嘔吐の89%がコントロールされた。

2）第一選択の制吐薬

オピオイドによる悪心・嘔吐に関する質の高い臨床研究はない。

（1）ドパミン受容体拮抗薬（ハロペリドール，プロクロルペラジンなど）

オピオイドによる悪心・嘔吐に限定した報告はない。ハロペリドールについては，オピオイドによる悪心には限定されていないが，Critchley ら[8]による系統的レビューでは，消化管閉塞，モルヒネの硬膜外投与，原因がわからないがん患者の悪心・嘔吐に対して有効である可能性があると結論されている。

（2）消化管蠕動亢進薬（メトクロプラミド，ドンペリドン）

オピオイドによる悪心・嘔吐に限定した報告はない。Bruera ら[9]による，持続的な悪心を訴える26例のがん患者を対象とした無作為化比較試験では，プラセボに比較して徐放性メトクロプラミドが悪心VAS*を有意に低下させた（治療前後のVAS：17 vs 12，p＝0.04）。

＊：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

（3）抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン/ジプロフィリン，クロルフェニラミンマレイン酸塩，ヒドロキシジンなど）

オピオイドによる悪心・嘔吐に限定した報告はない。悪心を対象とした前後比較研究では cyclizine やクロルフェニラミンマイレン酸塩が使用されている（Morita ら）。

3）第二選択の制吐薬

第一選択の制吐薬が無効である場合に，制吐薬として使用されている薬剤は，非定型抗精神病薬（オランザピン，リスペリドン），フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジンなど），セロトニン拮抗薬などである。これらの薬剤に関する質の高い臨床研究はほとんどない。

Hardy ら[10]による，オピオイド投与を受けている終末期がん患者で悪心・嘔吐を訴えている92例を対象に，オンダンセトロン24 mg，メトクロプラミド30 mg，プラセボを用いた無作為化比較試験では，プラセボ群，オンダンセトロン群，メトクロプラミド群でそれぞれ33%，48%，52%で24時間以内に嘔吐が完全に消失したが，群間差はなかった。

また，難治性悪心に対する少数例の記述的研究で，オランザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬の有用性が示唆されている。Passik ら[11]はオピオイドを使

用している 15 例のがん患者を対象として，オランザピン 2.5，5，10 mg をそれぞれ 2 日間ずつ投与したところ，すべての用量において投与前と比較して悪心の改善を認めた。Okamoto らによる後向き研究では，オピオイドによる悪心・嘔吐を訴えるがん患者 20 例に対してリスペリドン 1 mg/日を使用し，50％で悪心，64％で嘔吐が消失した。Eisenchlas ら[12]の前向き研究では，がん患者の難治性悪心 70 例（オピオイドによる悪心 2 例）に対してレボメプロマジン 3〜25 mg/日（中央値 6 mg）皮下投与し 2 日後には悪心 NRS*の中央値が 8 から 1 に低下し，86％で NRS 6 以上の悪心の改善，92％で嘔吐が消失した。主な副作用としては，中央値 2/10 の鎮静がみられた。

＊＊

以上より，オピオイドによる悪心・嘔吐に対して制吐薬の効果があることを示す質の高い知見はほとんどないが，臨床経験から，オピオイドの投与を受け悪心・嘔吐を生じた患者に対して制吐薬を投与することは，悪心・嘔吐を改善することに有用な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，専門家の合意から，オピオイドの投与を受け悪心・嘔吐を生じた患者に対して，想定される主な機序から制吐薬を選択し投与することを推奨する。

制吐薬としては，使用経験が豊富なドパミン受容体拮抗薬，消化管蠕動亢進薬，または，抗ヒスタミン薬を第一選択とする。選択の目安として，持続的な悪心・嘔吐にはドパミン受容体拮抗薬，食後の悪心・嘔吐には消化管蠕動亢進薬，動作時の悪心・嘔吐には抗ヒスタミン薬を使用する。第一選択の制吐薬が無効であった場合には，第一選択の制吐薬を 2 種類併用するか，または，第二選択の制吐薬として，非定型抗精神病薬，フェノチアジン系抗精神病薬，またはセロトニン拮抗薬のいずれかを使用する。

＊：NRS（numerical rating scale）
痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け，痛みが全くないのを 0，考えられるなかで最悪の痛みを 10 として，痛みの点数を問うもの。P32 参照。

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，オピオイドによる悪心を生じた患者に対して，ハロペリドールなどの抗ドパミン薬やメトクロプラミドなどの抗ドパミン作用と他の作用を示す薬剤を使用することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，第一選択薬として，プロクロルペラジン 10 mg の 6 時間毎の投与，ハロペリドール 0.5〜1 mg の 6〜8 時間毎の投与，または，メトクロプラミド 10〜20 mg の 6〜8 時間毎の投与を推奨している。第二選択薬として，セロトニン拮抗薬を 1 週間定時内服としその後頓用とすることを推奨している。

▶ 臨床疑問 27

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，悪心・嘔吐を改善する。

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドを変更する。

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，系統的レビューが 3 件ある。無作為化比較試験はなく，前後比較研究が 3 件ある。

Laugsand ら[4]による系統的レビューでは，オピオイドによる悪心・嘔吐のマネジメントについて，55 件の文献をレビューし，そのうち 17 件がオピオイドの変更による悪心・嘔吐の変化に関する研究であったが，いずれも質の高い臨床研究ではなかった。そして，悪心のある患者においてモルヒネからオキシコドンなどの他のオピオイドに変更することについては，弱い推奨と結論づけている。

Quigey ら[13]による系統的レビューでは，痛みのある患者に対するオピオイドの変更の有効性について52件の文献をレビューし，オピオイドを変更することは疼痛緩和とオピオイドによる副作用を軽減するために有効な手段であると結論づけている。

Mercadante ら[14]による系統的レビューでは，31 件の文献をレビューし，1 種類のオピオイドで疼痛緩和が不十分な患者に対してオピオイドの変更を行うことで 50％以上の患者において臨床的な改善が認められ，オピオイドの変更は 70～80％の患者の疼痛緩和と副作用のバランスを改善するかもしれないと結論づけた。

Ashby ら[15]による，オピオイドのため耐えられない副作用（悪心・嘔吐，眠気，せん妄）を生じているがん患者 49 例を対象とし，オピオイドの変更を行った前後比較研究では，制吐薬も併用しながら悪心・嘔吐が軽減したか，あるいは，制吐薬を必要とせず悪心・嘔吐が消失したものが 68％（19 例中 13 例）であった。モルヒネからフェンタニルへ変更した場合は 73％（11 例中 8 例），オキシコドンからフェンタニルへ変更した場合は 100％（2 例中 2 例），モルヒネからオキシコドンへ変更した場合は 60％（5 例中 3 例）で悪心・嘔吐が臨床的に改善もしくは消失した。

Narabayashi ら[16]による，経口モルヒネで疼痛緩和が不十分もしくは副作用により継続が困難な 27 例のがん患者を対象とし，オキシコドンへの変更を行った前後比較試験では，悪心を認めた 13 例，嘔吐を認めた 5 例の全例で悪心・嘔吐が消失した（2.3→0.4，2.2→0.2，4 段階）。

＊＊

以上より，いずれも質の高いエビデンスではないが，オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの変更は，悪心・嘔吐を改善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，オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドを変更することを推奨する。オピオイドは，モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルに，あるいは，オキシコドンからフェンタニルに変更する。

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，オピオイドの副作用が問題となる場合には，オピオイドを変更することを弱く推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）および ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドの減量，制吐薬の併用などを行っても悪心が続く場合は，悪心の原因と程度を再評価し，オピオイドを変更することで鎮痛効果を維持しながら副作用を減らすことができる可能性があるとして推奨している。

▶ 臨床疑問 28

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，悪心・嘔吐を改善する可能性がある。

オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

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，系統的レビューが 1 件ある。無作為化比較試験はなく，前後比較研究が 2 件ある。

Laugsand ら[4]による系統的レビューでは，オピオイドによる悪心・嘔吐のマネジメントについて，55 件の文献をレビューし，そのうち 6 件がオピオイドの投与経路の変更による悪心・嘔吐の変化に関する研究であったが，いずれも質の高い臨床研究ではなかった。そして，悪心・嘔吐に対してモルヒネの経口投与を皮下投与に変更することについては，弱い推奨と結論づけている。

Enting ら[17]による前後比較研究では，オピオイドによる疼痛緩和が不十分な 100 例の患者を対象とし，オピオイドを静脈内投与・皮下投与に変更（主な変更は，経口モルヒネを静脈内投与・皮下投与，フェンタニル貼付剤をフェンタニルかモルヒ

ネの静脈内投与・皮下投与）したところ，痛みの改善とあわせて，66%（23 例中 20 例）で悪心・嘔吐の臨床的な改善もしくは消失が認められた。新たに副作用が出現したのは 12 例であったが，重篤な副作用は認めなかった。

＊＊

以上より，限られた知見であるが，オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，悪心・嘔吐を改善する可能性があると考えられる。

本ガイドラインでは，専門家の合意から，オピオイドが投与され悪心・嘔吐が発現した患者に対して，経口投与を持続静注・持続皮下注に変更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（2001b）では，経口モルヒネから皮下投与に変更することで悪心・嘔吐が改善することがあるとしている。

ESMO のガイドライン（2012）では，投与経路の変更で同様の鎮痛効果を保ちながら悪心・嘔吐を改善できる可能性があるとしている。

（浜野　淳，風間郁子，新幡智子，志真泰夫，細矢美紀）

【文　献】

臨床疑問 26

1）Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Support Care Cancer 2004；12：432-40
2）Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. J Clin Oncol 2008；26：3903-10
3）McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain：a systematic review. J Pain 2003；4：231-56
4）Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients：systematic review and evidence-based recommendations. Palliat Med 2011；25：442-53
5）Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting：a prospective audit. Palliat Med 2001；15：247-53
6）Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. J Palliat Care 1993；9（2）：19-21
7）Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 2006；14：348-53
8）Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient：a systematic review. J Pain Symptom Manage 2001；22：631-4
9）Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2000；19：427-35
10）Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p. o. with placebo and metoclopramide 10 mg t. d. s. p. o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients Support Care Cancer 2002；10：231-6
11）Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. J Pain Symptom Manage 2002；23：526-32
12）Eisenchlas JH, Garrigue N, Junin M, De Simone GG. Low-dose levomepromazine in refractory

emesis in advanced cancer patients：an open-label study. Palliat Med 2005；19：71-5

臨床疑問 27
13）Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004（3）：CD004847
14）Mercadante S, Bruera E. Opioid switching：a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006；32：304-15
15）Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. Med J Aust 1999；170：68-71
16）Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects：an open-label trial. Jpn J Clin Oncol 2008；38：296-304

臨床疑問 28
17）Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. Cancer 2002；94：3049-56

【参考文献】

臨床疑問 26
18）Lichter I. Which antiemetic? J Palliat Care 1993；9：42-50
19）Morita T, Tei Y, Shishido H, Inoue S. Chlorpheniramine maleate as an alternative to antiemetic cyclizine. J Pain Symptom Manage 2004；27：388-90
20）Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, et al. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 2007；34：217-22
21）Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 2002；23：346-50
22）Mystakidou K, Befon S, Liossi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. Cancer 1998；83：1214-23

2　便　秘

＊：便秘の定義
便秘とは「腸管内容物の通過が遅延・停滞し，排便に困難を伴う状態」を指す。排便の習慣は個人差が大きいため，もともとの排便習慣と比較し，排便回数の低下，便の量の減少や硬さ，残便感，排便の困難感などから判断する。

● オピオイドが投与された患者において，便秘＊が発現した時に有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

►29 オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

►30 オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤は，プラセボに比較して便秘を改善するか？

►31 オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して便秘を改善するか？

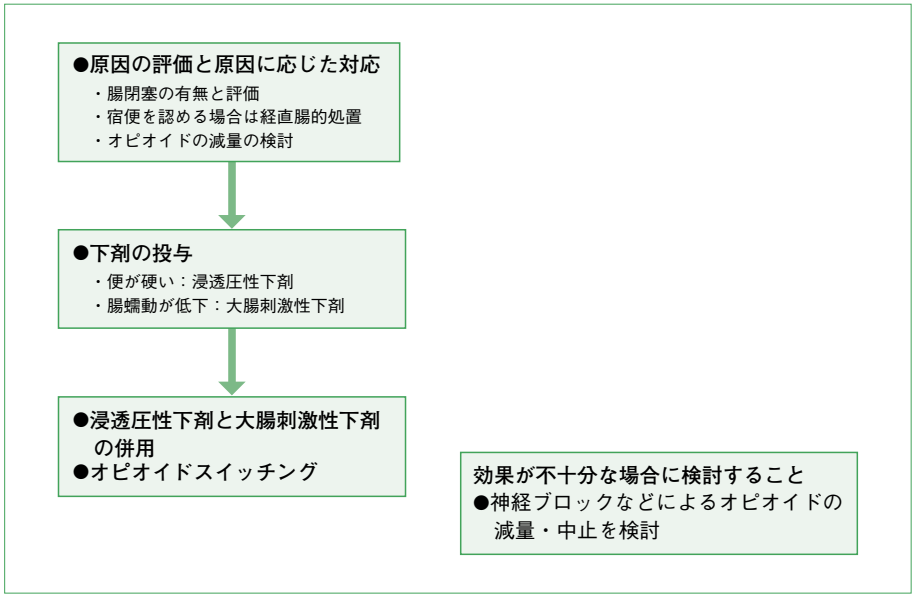
推 奨

►29 便秘を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。
また，排便の状況を聴取し，腹部を診察し，腸閉塞と宿便の有無について評価する。

►30 オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤を投与する。
下剤は，便の性状にあわせて，主に便が硬い場合は浸透圧性下剤を，主に腸蠕動が低下している場合は大腸刺激性下剤を使用する。効果が不十分であれば両者を併用する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►31 オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤の投与や経直腸的処置で便秘が改善しない場合は，オピオイドを（モルヒネやオキシコドンからフェンタニルへ）変更する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

● フローチャート



便秘の原因を評価し，原因に応じた対応を行う。腸閉塞を除外し，また，宿便を認める場合は経直腸的処置を行う。オピオイドによる便秘の場合は，下剤を投与する。便が硬い場合は浸透圧性下剤を，腸蠕動が低下している場合は大腸刺激性下剤を投与し，十分な効果があるまで増量する。効果が不十分であれば両者を併用，オピオイドスイッチングを検討する。さらに効果が不十分な場合，神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 29

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

推 奨

便秘を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。
また，排便の状況を聴取し，腹部を診察し，腸閉塞と宿便の有無について評価する。

解 説

オピオイドが投与されている患者に便秘が発現した場合，まず排便状況や便秘の原因を評価する。

排便状況の評価として，最近と現在の便の回数，量，硬さ，排便時の不快感（排便困難感，痛み，残便感）を聴取する。特に，腸閉塞と宿便の有無を評価する。

腹部の診察では，腸蠕動，腸管内のガス貯留の有無，便塊の有無，圧痛を確認する。腸閉塞が疑われる場合は，腹部単純 X 線撮影を行い，腸閉塞が診断されれば腸閉塞に対する治療と処置を行う。

宿便が存在する場合には，排便がみられていても宿便の周囲や下部腸管狭窄部を通って下痢便が出る「溢流性便秘」を呈することがある。宿便を見逃して悪化する

と消化性潰瘍形成による出血や穿孔の原因となるので注意が必要である。宿便が疑われる場合（排便時の不快感がある，溢流性便秘を認める，下剤を投与しても３日間以上排便を認めないなど）は，直腸診で直腸内の便貯留を確認し，宿便がみられる場合は経直腸的処置（坐剤投与，浣腸，摘便など）を行う。

便秘を悪化させる原因として，脱水，代謝異常（高カルシウム血症，糖尿病，低カリウム血症，尿毒症，甲状腺機能低下症など），薬物（抗コリン薬，利尿薬，抗けいれん薬，抗うつ薬，制酸薬，鉄剤，降圧薬，セロトニン拮抗薬など）の有無を確認する。可能であれば原因の治療として，脱水の補正，代謝異常の治療，便秘を悪化させる薬物の変更や中止を行う。十分な鎮痛効果が得られている場合，オピオイドの減量を検討する。

また，生活習慣について聴取し，水分の十分な摂取や食物繊維の多い食事摂取，軽い運動や散歩を促す。また，腹部のマッサージや保温を勧め，排便習慣が保たれるようにし，定期的に排便状況を評価する。

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，便秘を生じた場合，便秘を引き起こすオピオイド以外の原因を治療すること，オピオイドを減量するために非オピオイド鎮痛薬を使用することを推奨している。また，便秘が持続した場合に原因を再評価することと，宿便の確認を推奨している。便秘の予防として水分摂取の増量，食物繊維摂取，運動を推奨している。

▶ 臨床疑問 30

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤は，プラセボに比較して便秘を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤は，便秘を改善する。

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤を投与する。下剤は，便の性状にあわせて，主に便が硬い場合は浸透圧性下剤を，主に腸蠕動が低下している場合は大腸刺激性下剤を使用する。効果が不十分であれば両者を併用する。

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は，２件の系統的レビューと包括的レビューに基づくガイドライン，および無作為化比較試験１件，前後比較研究１件がある。

Larkin ら[1)]によるレビューでは，緩和ケアを受けている患者における便秘に対し

て浸透圧性下剤のみでは不十分な可能性があり，浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤を併用することを専門家の意見より推奨している。しかし，McNicol ら[2]による系統的レビューでは，オピオイドの副作用対策として，推奨されている浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤の併用は一般的にエビデンスが不十分であり経験に基づいていると結論づけている。さらに，Miles ら[3]による系統的レビューでは，緩和ケアを受けている患者の便秘治療に対する下剤，またはある下剤の組み合わせによる治療が，他の治療より優れているかを示すエビデンスはないと結論している。

Agra ら[4]による無作為化比較試験では，米国の緩和ケア病棟に入院しオピオイドの投与を受けた終末期がん患者91例を対象とし，センナとラクツロースとの効果を比較したところ，オピオイド開始と同時にセンナあるいはラクツロース投与を開始し，観察期間において72時間以上排便を認めない回数（0.9 vs 0.9，p＝0.85），排便のあった日数（0.9 vs 1.0，p＝0.72）は両者で差異を認めなかった。副作用は，センナ投与の7.0%，ラクツロース投与の6.3%で下痢，嘔吐などを認めたがいずれも容易に改善した。効果と副作用とも同等のため，費用の点からセンナを利用することが望ましいと結論した。

また，Twycross ら[5]による前後比較研究では，悪性腫瘍の患者で60 mg/日以上の硫酸モルヒネを投与されており，治療を要する便秘を生じた23例を対象に，ピコスルファートナトリウムを患者の状態に応じて5，10，15 mgの1日1回投与で開始し，2.5〜5 mg/日で増減し上限を60 mg/日として投与量を調整したところ，75%で14日間の観察期間中に普通便がみられた。浣腸，坐剤，摘便が必要でなく副作用を認めない満足のいく投与量の中央値は15 mgであった。投与後最初の排便までの平均は12時間でその時点での投与量の中央値は15 mgであった。5%に下痢を認めた。

＊＊

以上より，浸透圧性下剤であるラクツロース，大腸刺激性下剤であるセンナ，ピコスルファートナトリウムはいずれもオピオイドによる便秘に有効であると考えられる。これ以外の一般的な下剤として，浸透圧性下剤では，塩類下剤である酸化マグネシウム，水酸化マグネシウム，クエン酸マグネシウムがあり，大腸刺激性下剤では，センノシド，大黄末がある。いずれもエビデンスは限られているが，同等の効果が期待できると考えられるため，オピオイドが投与され便秘が発現した患者に対して，下剤の投与は，便秘を改善すると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，オピオイドが投与され便秘が発現した患者に対して，下剤を投与することを推奨する。下剤の選択について十分な根拠はないが，専門家の合意として，便が硬い場合は，まず便を軟らかくする作用をもつ浸透圧性下剤を使用し，一方，腸蠕動が低下している場合は，まず腸管運動を促進する作用をもつ大腸刺激性下剤を使用することを推奨する。いずれも十分な効果があるまで増量し，効果が不十分な場合は作用機序の異なる両者を併用する。

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，オピオイドが原因の便秘に対してどの下剤がより優れているかを示す臨床研究はないとしたうえで，単独の下剤よりも，作用機序の異なる下剤と併用したほうが，難治性の便秘に対して有効性が示唆されると

している。

NCCN のガイドライン（2012）では，浸透圧性下剤（docusate）と大腸刺激性下剤（センナ）を併用し，オピオイドを増量する時には下剤も増量し，便秘が持続した場合に他の下剤（マグネシウム製剤，ビサコジル，ラクツロース，ソルビトール，坐剤）やメトクロプラミドの追加投与を推奨している。

▶ 臨床疑問 31

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して便秘を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，オピオイドの変更は，便秘を改善する。

オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤の投与や経直腸的処置で便秘が改善しない場合は，オピオイドを（モルヒネやオキシコドンからフェンタニルへ）変更する。

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，無作為化比較試験はなく，オープン試験 1 件を含むコクランデータベースと，前後比較研究 1 件とオープン試験 1 件を含む系統的レビューがある（Quigley[6]，Mercadante ら[7]）。

Donner ら[8]による前後比較研究では，疼痛治療にオピオイドが必要ながん患者 98 例を対象とし，モルヒネ徐放性製剤からフェンタニル貼付剤への変更を行ったところ，便秘の頻度が 59％から 35％へ減少し，下剤の使用頻度が 62％から 38％へ減少した。便秘以外の副作用は違いを認めなかった。3 例で悪寒，寒気，発汗，頭痛を伴うモルヒネの離脱症候*を認めたが 3 日以内に改善した。

Mystakidou ら[9]による単一施設前向き観察研究では，痛みに対しオピオイド投与が必要ながん患者 321 例を対象とし，経口モルヒネを開始しフェンタニル貼付剤に変更したところ，便秘の頻度が経口モルヒネ投与時は 17％，フェンタニル貼付剤へ変更 7 日後は 8.1％であった。

Radbruch ら[10]による前後比較研究では，痛みに対しモルヒネ徐放性製剤の投与を受けているがん患者 46 例を対象とし，フェンタニル貼付剤への変更を行ったところ，便秘の頻度は有意差を認めなかった。しかし観察日ごとの下剤（ラクツロース，ピコスルファートナトリウム，ビサコジルなど）を使用している患者はモルヒネ投与中の 78～87％から，フェンタニルへ変更後は 22～48％へ低下した。フェンタニル変更後 12 日，17 日では変更前に比べて有意差を認めた（$p<0.001$）。

＊＊

以上より，モルヒネからフェンタニル貼付剤へ変更することは便秘の改善に有効

＊：離脱症候/離脱症候群
臨床では薬物の突然の休薬による身体症状を離脱症候群（withdrawal syndrome）と表現することが一般的である。退薬症状，退薬徴候ともいわれるが，本ガイドラインにおいては，ガイドラインを使用する医療従事者の混乱を避けるため，本文を通して離脱症候/離脱症候群に統一して使用する。

であると考えられる。一方，オキシコドンからフェンタニル貼付剤への変更が便秘の改善に有効であることを示すエビデンスはない。しかし，オキシコドンはモルヒネと同程度の便秘を生じると考えられていることから，オキシコドンからフェンタニル貼付剤へ変更することが便秘の改善に有効であると考えられる。すなわち，オピオイドの投与を受け便秘を生じた患者に対して，オピオイドの変更は，便秘を改善すると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，オピオイドの投与を受け便秘を生じた患者に対して，下剤の投与や経直腸的処置で便秘が改善しない場合は，オピオイドを（モルヒネやオキシコドンからフェンタニルへ）変更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，オピオイドの副作用が問題となる場合には，オピオイドを変更することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイドの減量を検討し，便秘に対する治療を行っても改善しない場合，オピオイドの変更を考慮するとしている。

ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドの減量，下剤投与，オピオイドの変更が有用であるとしている。

（今井堅吾，池永昌之）

【文　献】

臨床疑問 30

1）Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care：clinical practice recommendations. Palliat Med 2008；22：796–807
2）McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain：a systematic review. J Pain 2003；4：231–56
3）Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev 2006（4）：CD003448
4）Agra Y, Sacristàn A, Gonzàlez M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. J Pain Symptom Manage. 1998；15：1–7
5）Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, et al. Sodium picosulfate in opioid-induced constipation：results of an open-label, prospective, dose-ranging study. Palliat Med 2006；20：419–23

臨床疑問 31

6）Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004（3）：CD004847
7）Mercadante S, Bruera E. Opioid switching：a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006；32：304–15
8）Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl：a multicenter study in patients with cancer pain. Pain 1996；64：527–34
9）Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E et al. Long-term cancer pain management in morphine pretreated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. Int J Cancer 2003；107：486–92
10）Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et al. Constipation and the use of laxatives：a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. Palliat Med 2000；14：111–9

3　眠　気

● オピオイドが投与された患者において，眠気が発現した時に有効な治療は何か？

関連する臨床疑問

►32 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

►33 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬，コリンエステラーゼ阻害薬，カフェインは，プラセボに比較して眠気を改善するか？

►34 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？

►35 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？

推 奨

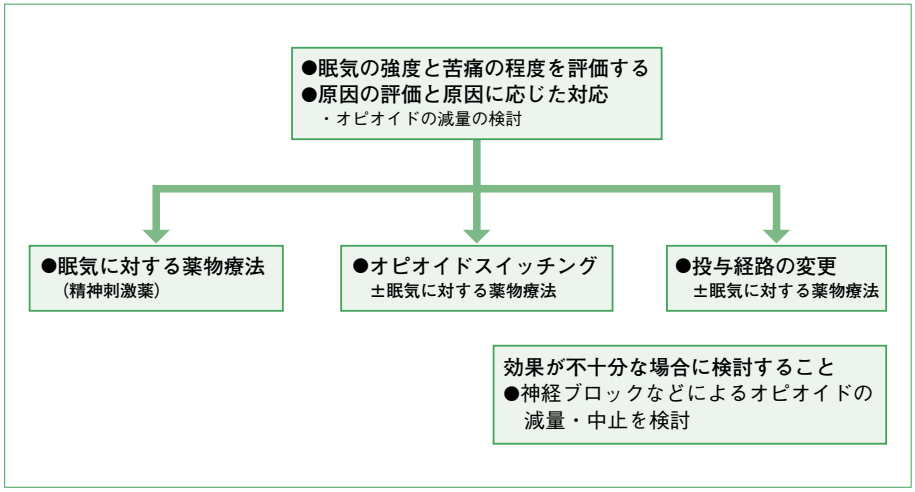
►32 眠気の強度と苦痛の程度を評価する。
眠気を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。
オピオイドの投与量が多くないかを評価する。

►33 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，専門家に相談したうえで，精神刺激薬を追加する。
2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

►34 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドを変更する。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

►35 オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。
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



眠気の強度と苦痛の程度を評価する。眠気の原因を評価し，原因に応じた対応を行う。特に鎮痛効果が十分に得られている場合にはオピオイドの減量を検討する。初回投与や増量後の軽度の眠気であれば経過を観察する。オピオイドによる眠気の場合は，眠気に対する薬物療法（精神刺激薬の投与），オピオイドスイッチング，または，投与経路の変更を検討する。効果が不十分な場合，神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 32

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

推 奨

眠気の強度と苦痛の程度を評価する。
眠気を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。
オピオイドの投与量が多くないかを評価する。

解 説

オピオイドが投与された患者に眠気が発現した場合には，眠気がオピオイドの過量投与の兆候の可能性があるので，投与量が適切であるかをまず確認する。

次に，眠気を生じる他の要因を鑑別し，治療を検討する。がん患者の眠気の原因としてオピオイド以外に，薬物（向精神薬，中枢作用のある制吐薬など），中枢神経系の病変，電解質異常（高カルシウム血症，低ナトリウム血症など），内分泌疾患，血糖値異常，腎機能障害，肝機能障害，高アンモニア血症，脱水，感染症，低酸素血症などがある。これらの原因には，治療可能なものもあるため，オピオイドによる眠気と判断する前に治療可能な原因を評価し，治療を検討する。例えば，薬物では，日中に投与されている眠気の原因となる薬物を中止・減量，または，夜間の投与とする。

具体的には，投与薬物を確認し，眠気の悪化との時間関係を確認する。また，神

経学的所見など身体所見をとり，血液検査（補正カルシウム値を含む），頭部画像検査を検討することにより，主要な眠気の原因を鑑別することができる。そのうえで，眠気に対する受け取り方が患者によって異なるため，眠気が患者にとって苦痛となっていないかを患者自身に評価してもらい，眠気を治療対象とするかを判断する。

オピオイドが原因と考えられる場合は，初回投与や増量後では数日間で耐性ができることが多いため可能であれば経過を観察する。鎮痛効果が十分であればオピオイドの減量を検討する。鎮痛効果が不十分であれば，非オピオイド鎮痛薬・神経ブロック・放射線治療など他の鎮痛手段を加えてオピオイドを減量できるかを検討する。モルヒネが投与されている場合，腎機能障害が生じるとモルヒネの投与量は同一でもモルヒネの代謝産物が蓄積することにより眠気を発現することがある。

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，オピオイドの投与量を減量することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイド開始または増量後 2〜3 日以上経過しても眠気が改善しない場合，オピオイド以外の原因を評価することを推奨している。また，より少ない投与量で疼痛緩和が維持できるならばオピオイド投与量を減量する，オピオイドの投与量を減らすために非オピオイド鎮痛薬などの投与を考慮する，最高血中濃度を減らす目的でオピオイドをより少量の投与量で頻回に投与することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドの減量を行うことで副作用が改善する可能性があり，オピオイドを減量するための手段として鎮痛補助薬の使用，神経ブロックや放射線治療などの方法を示している。

▶ 臨床疑問 33

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬，コリンエステラーゼ阻害薬，カフェインは，プラセボに比較して眠気を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬は眠気を改善するが，コリンエステラーゼ阻害薬，カフェインについて眠気を改善する根拠はない。

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，専門家に相談したうえで，精神刺激薬を追加する。

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，系統的レビューが 1 件，無作為化比較試

験 3 件，前後比較研究 1 件がある。

1）精神刺激薬

複数の無作為化比較試験と前後比較研究で，オピオイドによる眠気に対する精神刺激薬の効果が示されている。

McNicol ら[1]の系統的レビューでは，オピオイドが投与され眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬が有効であるとしている。

Wilwerding ら[2]による無作為化クロスオーバー比較試験では，痛みに対してオピオイドを必要とするがん患者 43 例（必ずしも眠気を苦痛としているわけではない）を対象とし，メチルフェニデート 15 mg/日とプラセボの全般的な症状への効果を比較したところ，鎮痛効果などに差はみられなかったが，眠気を有意に改善した（絶対値の記載なし，p＝0.01）。副作用として，メチルフェニデートに関連したものは認めなかった。

Bruera ら（1987）[3]による無作為化クロスオーバー比較試験では，痛みに対してオピオイドを必要とするがん患者 32 例を対象とし，メチルフェニデート 15 mg/日とプラセボの鎮痛効果と眠気への効果を比較したところ，中等度の鎮痛効果とともに，眠気の VAS（0 が最悪，100 が最良）を有意に改善した（36→58 vs 36→45，p＜0.01）。メチルフェニデートに関連した重度の副作用は認めなかった。

Bruera ら（1992a）[4]による無作為化クロスオーバー比較試験では，痛みに対してオピオイドの持続皮下注を行っているがん患者 20 例を対象とし，メチルフェニデート 10 mg/日とプラセボの認知機能への効果を比較したところ，眠気のベースラインと比較した割合が有意に改善した（100→65 vs 100→92，p＜0.001）。メチルフェニデートに関連した重度の副作用は認めなかった。

この他に，Bruera ら（1992b）[5]による前後比較研究では，メチルフェニデートにより，オピオイドの投与を受けているがん患者の眠気が改善することが示唆されている。

2）コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）

オピオイドの眠気にドネペジルが中等度有効であったが，副作用が高頻度にみられたことが 1 件の前後比較研究で示唆されている。

Bruera ら（2003）[6]による前後比較研究では，痛みに対してオピオイドが使用され眠気を訴えているがん患者 27 例を対象とし，ドネペジル 5 mg/日を 7 日間投与したところ，7 日後の眠気 NRS が改善した（6.4→4.8，p＝0.035）。副作用としては，20 例中悪心を 6 例，嘔吐を 5 例，下痢を 5 例，筋けいれんを 3 例，食欲不振を 3 例，腹痛を 1 例で認め，中止後に消失した。

3）カフェイン

オピオイドの眠気に対するカフェインの効果については，1 件の無作為化比較試験がある。

Mercadante ら[7]による無作為化クロスオーバー比較試験では，痛みに対して一定量のモルヒネを使用しているがん患者 12 例を対象とし，モルヒネ投与後のカフェイン 200 mg とプラセボの効果を比較したところ，眠気についての NRS は有意な変化

はみられなかった（28→28 vs 22→24，p 値の記載なし）。一方，認知機能検査に用いられる tapping speed test には有意な改善が認められた（120→129 vs 133→123，p＝0.041）。カフェインによる副作用はみられなかった。

＊＊

以上より，オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬は，眠気を改善する相応の根拠があると考えられるが，コリンエステラーゼ阻害薬，カフェインについて眠気を改善するとする十分な根拠はない。

本邦では，精神刺激薬であるメチルフェニデートとモダフィニルはナルコレプシーと注意欠陥/多動性障害以外には使用が厳しく規制されている。同効薬としてペモリンがある。ペモリンは，中枢神経系のドパミン作動性ニューロンの神経終末でのドパミン取り込み阻害により効果を発現するため，オピオイドによる眠気を改善する可能性があるが，根拠となるエビデンスがほとんど存在していない（宮澤ら）。したがって，本ガイドラインでは，専門家に相談したうえで使用を検討することを推奨する。

一方，コリンエステラーゼ阻害薬やカフェインは，十分なエビデンスがないため，推奨しない。

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，メチルフェニデートの使用を推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイド開始または増量後 2〜3 日以上経過しても眠気が改善しない場合，カフェイン，メチルフェニデート，モダフィニルなどを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，精神刺激薬の使用を推奨している。

▶ 臨床疑問 34

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，眠気を改善する。

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドを変更する。

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，系統的レビューが 2 件ある。無作為化比較試験はなく，前後比較研究が 3 件ある。

Quigey ら[8]による系統的レビューでは，痛みを訴える患者に対するオピオイドの

変更の有効性について52件の文献に関してレビューしている。前後比較研究14件，後ろ向き研究15件，症例報告23件を検討した結果，1つの報告を除き，オピオイドを変更することは疼痛緩和とオピオイドによる副作用を軽減するために有効な手段であると結論づけている。

また，Mercadante ら[9]による系統的レビューでは，前後比較研究13件，後ろ向き研究10件などを含む31件の文献を検討し，1種類のオピオイドで疼痛緩和が不十分な患者に対してオピオイドの変更を行うことで50%以上の患者において臨床的な改善が認められると結論づけた。

例えばNarabayashi ら[10]による前後比較研究では，鎮痛効果が不十分であったり耐えがたい副作用のために経口モルヒネの継続が困難ながん患者25例を対象とし，経口オキシコドンへの変更を行ったところ，変更前に耐えがたい眠気を訴えていた7例全例で耐えがたい眠気は消失した(0～3の4段階の評価で，2.1→0.9，p＝0.031)。

McNamara[11]による前後比較研究では，痛みに対してモルヒネが投与されており，モルヒネによる眠気やせん妄などの精神症状のあるがん患者19例を対象とし，モルヒネからフェンタニル貼付剤に変更を行ったところ，4項目からなる眠気尺度(0～12点，9.4→7.3，p＝0.0012)，眠気によるわずらわしさのVAS（68→49，p＝0.017）が改善した。観察期間中に，19例中17例の患者で36件の有害事象がみられた。そのうち，治療に関連するものは，重篤なものとして呼吸抑制が1件あり，その他，倦怠感，発汗，悪心，嘔吐，便秘，下痢，ミオクローヌス，モルヒネの離脱症候を12件認めたが一過性であり回復した。

Ashby ら[12]による前後比較研究では，オピオイドが原因と考えられる副作用のある患者49例を対象とし，モルヒネからフェンタニルへ変更したところ，眠気を有する10例中4例で臨床的な改善がみられ，うち2例で消失した。モルヒネからオキシコドンへの変更では，眠気のある2例中2例で臨床的な改善がみられた。副作用に関する記載は特になかった。

＊＊

以上より，オピオイドが投与され眠気が発現した患者に対して，オピオイドの変更は，眠気を改善する相応の根拠があると考えられる。いずれも質の高いエビデンスではないが，モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルに，オキシコドンからフェンタニルに変更することで眠気の改善が認められると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意により，オピオイドによる眠気に対して，オピオイドの変更を推奨する。

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，オピオイドの変更を推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイド開始または増量後2～3日以上経過しても眠気が改善しない場合，他の対応に加えて，オピオイドの変更を検討することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドの変更を推奨している。

▶ 臨床疑問 35

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，眠気を改善する可能性がある。

オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

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，無作為化比較試験はなく，前後比較研究が 1 件ある。

Enting ら[13]による前後比較研究では，オピオイドによる鎮痛効果が不十分な 100 例の患者を対象とし，オピオイドを静脈内・皮下投与に変更（主な変更は，経口モルヒネを静脈内・皮下投与，フェンタニル貼付剤をフェンタニルかモルヒネの静脈内投与）したところ，鎮痛効果の改善とあわせて，眠気の改善または消失が 60%（45 例中 27 例）でみられたが，最終的に眠気は 38 例でみられた。重篤な副作用はなかった。

＊＊

以上より，質の高いエビデンスではないが，オピオイドが投与され眠気が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，眠気を改善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，オピオイドによる眠気に対してオピオイドの投与経路の変更を推奨する。すなわち，経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

ただし，投与ラインにより，患者が生活するうえで不便となる可能性があり，患者とよく相談して投与経路の変更を行う必要がある。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2001b）では，最初の対応（他の原因の鑑別，オピオイドの減量）で緩和しない場合に，投与経路の変更（経口から皮下投与へ）を推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，投与経路の変更を推奨している。

（松本禎久，小笠原利枝，川村三希子，木下寛也，細矢美紀）

【文　献】

臨床疑問 33

1）McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain：a systematic review. J Pain 2003；4：231-56
2）Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. Support Care Cancer 1995；3：135-8
3）Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. Cancer Treat Rep 1987；71：67-70
4）Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, et al. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. Pain 1992a；48：163-6
5）Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, et al. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. Pain 1992b；50：75-7
6）Bruera E, Strasser F, Shen L, et al. The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain：a pilot study. J Pain Symptom Manage 2003；26：1049-54
7）Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Pain Symptom Manage 2001；21：369-72

臨床疑問 34

8）Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004（3）：CD004847
9）Mercadante S, Bruera E. Opioid switching：a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006；32：304-15
10）Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al；Advisory Committee for Oxycodone Study. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects：an open-label trial. Jpn J Clin Oncol 2008；38：296-304
11）McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. Palliat Med 2002；16：425-34
12）Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. Med J Aust 1999；170：68-71

臨床疑問 35

13）Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. Cancer 2002；94：3049-56

【参考文献】

臨床疑問 33

14）Homsi J, Walsh D, Nelson KA. Psychostimulants in supportive care. Support Care Cancer 2000；8：385-97
15）宮澤真帆，郡由起子，赤穂理絵，他．オピオイド・鎮痛補助薬に起因する，がん患者の眠気に対するペモリンの有効性と安全性の検討．第 14 回日本緩和医療学会総会，2009

4　せん妄

＊：せん妄
周囲を認識する意識の清明度が低下し，記憶力，見当識障害，言語能力の障害などの認知機能障害が起こる状態。通常，数時間から数日の短期間に発現し，日内変動が大きい。

● オピオイドが投与された患者において，せん妄＊が発現した時に有効な治療は何か？

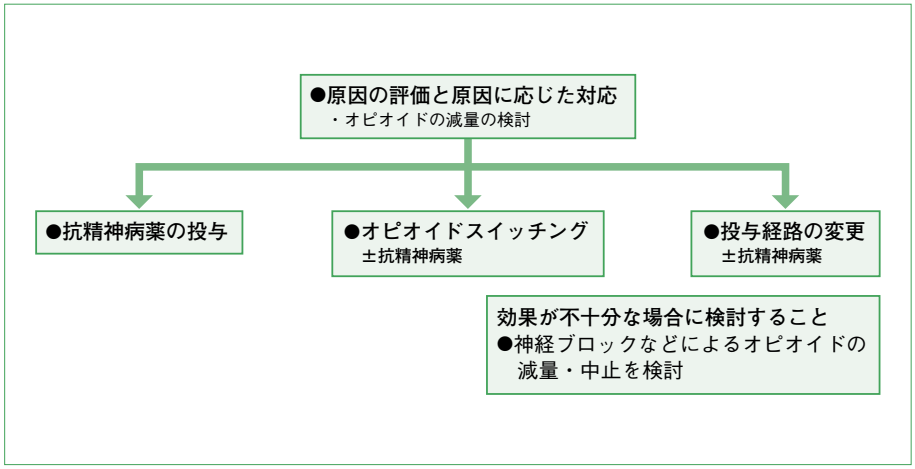
関連する臨床疑問

- ▶36 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？
- ▶37 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬は，プラセボに比較してせん妄を改善するか？
- ▶38 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？
- ▶39 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

推 奨

- ▶36 せん妄を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。
- ▶37 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬を投与する。
  2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶38 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドを変更する。
  1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）
- ▶39 オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。
  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



せん妄の原因を評価し，原因に応じた対応を行う。オピオイドによるせん妄の場合は，抗精神病薬の投与，オピオイドスイッチング，あるいはオピオイドの投与経路の変更を行う。効果が不十分な場合，神経ブロックなどによりオピオイドを減量・中止できるか検討する。

▶ 臨床疑問 36

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

推 奨

せん妄を発現する他の要因を鑑別し，治療を検討する。

解 説

がん患者のせん妄の原因として，薬物（ベンゾジアゼピン系薬剤，コルチコステロイド，抗うつ薬など），中枢神経系の病変，電解質異常（高カルシウム血症，低ナトリウム血症など），高アンモニア血症，脱水，感染症，低酸素血症などがある。このうち，薬物，高カルシウム血症，脱水によるせん妄は可逆性が高いので，治療する価値が高い。ビタミンＢ群欠乏，内分泌疾患は，がん患者における頻度は少ないと考えられるが，原因治療により改善する可能性がある。

具体的には，投与薬物を確認し，せん妄の発現や悪化との時間関係を確認する。また，神経学的所見など身体所見をとり，血液検査（補正カルシウム値を含む），頭部画像検査を検討することにより，主要なせん妄の原因を鑑別することができる。

オピオイドが原因と考えられる場合は，十分な鎮痛効果が得られていれば，鎮痛が得られる範囲でオピオイドの減量を検討する。鎮痛効果が不十分であれば非オピオイド鎮痛薬，神経ブロック，放射線治療など他の鎮痛手段を加えてオピオイドを減量できるかを検討する。モルヒネが投与されている場合，腎機能障害が生じるとモルヒネの投与量は同一でもモルヒネの代謝産物が蓄積することにより眠気を発現することがある。

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，オピオイドの投与量を減量することを推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイド以外の原因を鑑別すること，オピオイドの投与量を減らすために非オピオイド鎮痛薬を考慮することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドの減量を行うことで副作用が改善する可能性があり，オピオイドを減量するための手段として鎮痛補助薬の使用，神経ブロックや放射線治療などの方法を示している。

▶ 臨床疑問 37

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬は，プラセボに比較してせん妄を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬は，せん妄を改善する。

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬を投与する。

2B（弱い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

オピオイドによるせん妄に対する薬物療法に関しては，McNicol らによる系統的レビューが行われているが，無作為化比較試験はない[1)]。原因をオピオイドと限定しないせん妄については，抗精神病薬投与に関する系統的レビューが 2 件，ベンゾジアゼピン系薬剤投与に関する系統的レビューが 1 件ある。

1）抗精神病薬

（1）定型抗精神病薬

定型抗精神病薬とは，ドパミン D_2受容体に対して高い親和性をもつ拮抗薬であり，ハロペリドールやクロルプロマジンなどに代表される抗精神病薬のことを指す。

Breitbart ら[2)]による無作為化比較試験では，せん妄が出現した AIDS 患者 30 例を対象とし，ハロペリドール 2.8 mg とクロルプロマジン 50 mg とロラゼパム 3 mg の効果を比較したところ，せん妄の重症度の評価指標である Delirium Rating Scale* が，ハロペリドール群，クロルプロマジン群では改善したが，ロラゼパム群では改善しなかった〔20→12（$p<0.001$）vs 21→12（$p<0.001$）vs 18→17（$p<0.63$）〕。ハロペリドール群とクロルプロマジン群においては副作用を認めなかったが，ロラゼパム群には過鎮静やせん妄が悪化するなどの有害事象がみられた。クロルプロマジン群では長期的には認知機能を悪化させた。

＊：**Delirium Rating Scale**
せん妄の診断を目的として開発された評価尺度。10 項目からなり，13 点以上（最大 32 点）でせん妄と診断される。

Candy ら[3]による，終末期患者に生じたせん妄に対する系統的レビューでは，1 件の無作為化比較試験の結果から，せん妄の治療薬としてハロペリドールが最も適切であり，クロルプロマジンは軽度の認知機能障害が許容できるのであれば使用可能と結論した。

＊＊

以上より，オピオイドによるせん妄に限定した知見ではないが，定型抗精神病薬はオピオイドによるせん妄を改善する可能性があると考えられる。

(2) 非定型抗精神病薬

非定型抗精神病薬とは，1980 年代後半より導入された新規抗精神病薬を指す。従来の抗精神病薬と比較して，ドパミン D_2受容体以外の神経伝達物質受容体に対しても選択的に作用し，錐体外路症状を中心とした中枢神経に対する副作用が少ない。

Lonergan ら（2009a）[4]による，非定型抗精神病薬のせん妄に対する効果と副作用をみた系統的レビューでは，無作為化比較試験 3 件を検討し，3 mg/日以下のハロペリドールとリスペリドン，オランザピンは効果と副作用の点で同等であり，4.5 mg/日以上のハロペリドールはオランザピンと比較して，錐体外路症状が多いと結論した。例えば，ハロペリドール 1.7 mg/日とリスペリドン 1.0 mg/日とでは，せん妄の重症度の評価指標である Memorial Delirium Assessment Scale（MDAS）＊の低下には顕著な差はなく（75% vs 42%　good response，p＝0.11），ハロペリドール 7.1 mg/日とオランザピン 4.5 mg/日とでは，Delirium Rating Scale の低下率はいずれも同等であり，プラセボと比較して有意に改善した（ハロペリドール 70% vs オランザピン 72% vs プラセボ 30%，p＜0.01）。

＊＊

以上より，非定型抗精神病薬であるリスペリドンとオランザピンは，せん妄に対してハロペリドールと同等の効果があることが示唆される。また，クエチアピンやペロスピロンに関しては臨床研究がないが，薬理学的に他の非定型抗精神病薬と同種の薬剤として効果が期待できると考えられる。すなわち，オピオイドによるせん妄に限定した知見ではないが，非定型抗精神病薬はオピオイドによるせん妄を改善する可能性があると考えられる。

＊：**MDAS**
せん妄の重症度を測定するために開発された評価尺度。10 項目からなり，MDAS 日本語版では 10 点以上（最大 30 点）でせん妄と診断される。

2）ベンゾジアゼピン系薬剤

Breitbart ら[2]による無作為化比較試験では，せん妄が出現した AIDS 患者 30 例を対象とし，ハロペリドール，クロルプロマジンと比較して，ロラゼパムの単独投与では，せん妄の症状が改善しなかった。Lonergan ら（2009b）[5]によるせん妄に対するベンゾジアゼピン系薬剤の使用に関する系統的レビューでは，せん妄に対するベンゾジアゼピン系薬剤の単独投与の効果を示した臨床研究は，アルコール離脱性せん妄以外のせん妄にはないと結論している。したがって，ベンゾジアゼピン系薬剤は，単独投与でせん妄は改善せず，悪化させる可能性もある。

＊＊

以上より，オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬は，せん妄を改善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，オピオイドが投与され，せん妄が発現した患

者に対して，抗精神病薬の投与を推奨する。

投与薬物は，がん患者に対するエビデンスはないが，非がん患者に対するエビデンスから，定型抗精神病薬または非定型抗精神病薬を選択する。投与量に関しては，錐体外路症状や眠気など副作用を防ぐために，必要最少量にとどめる。抗精神病薬は少量から開始し，症状にあわせて増量する。投与時間については，眠気を来す作用もあることから，定期投与を行う場合には夕または就寝前の投与が望ましいが，症状にあわせて分割投与を検討する。1 種類の抗精神病薬によってもせん妄が改善しない場合には，専門家の合意から，他の抗精神病薬へ変更するか，または，焦燥感・不眠などの症状が緩和されない場合は抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬剤を併用する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2001b）では，他の原因の鑑別，オピオイドの減量を検討したあとに，抗精神病薬（具体的にはハロペリドール，焦燥が著しい時にはベンゾジアゼピン系薬剤の併用）の使用を推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，ハロペリドール，オランザピンまたはリスペリドンの投与を検討することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，抗精神病薬の投与を推奨している。

日本総合病院精神医学会が作成した「せん妄の治療指針（2005 年）」では，薬物療法としてハロペリドールの使用が推奨されている。

▶ 臨床疑問 38

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，せん妄を改善する。

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドを変更する。

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，系統的レビューが 2 件ある。無作為化比較試験はなく，前後比較研究が 5 件ある。

Quigey ら[6]による系統的レビューでは，痛みを訴える患者に対するオピオイドの変更の有効性について，前後比較研究 14 件，後ろ向き研究 15 件，症例報告 23 件を含む 52 件の文献を検討した結果，1 つの報告を除き，オピオイドを変更することは

疼痛緩和とオピオイドによる副作用を軽減するために有効な手段であると結論づけている。

また，Mercadante ら[7]による系統的レビューでは，オピオイドの変更に関して，前後比較研究が 13 件，後ろ向き研究 10 件などを含む 31 件の文献を検討し，1 種類のオピオイドで疼痛緩和が不十分な患者に対してオピオイドの変更を行うことで 50％以上の患者において臨床的な改善が認められると結論づけた。

Morita ら[8]による前後比較研究では，モルヒネによるせん妄と診断されたがん患者 20 例を対象とし，モルヒネをフェンタニルに変更したところ，MDAS が 10 点以上である患者は治療前 85％であったが，治療 3 日後に 15％，治療 7 日後に 5％に減少した（$p<0.001$）。副作用は特にみられなかった。

Gagnon ら[9]による前後比較研究では，オピオイドによる副作用のためにオピオイドの変更を行ったがん患者63例を対象とし，せん妄のためにオキシコドン皮下投与に変更した 38 例のうち，13 例（34％）でせん妄は臨床的に改善した。注射部位の局所反応以外の副作用は認めなかった。

Maddocks ら[10]による前後比較研究では，モルヒネが原因と考えられるせん妄のある患者 13 例を対象とし，オキシコドン皮下投与へ変更したところ，6 日後には 13 例中 9 例（69％）でせん妄が消失した。変更に伴う副作用はみられなかった。

Ashby ら[11]による前後比較研究では，オピオイドが原因と考えられる副作用のある患者 49 例を対象とし，モルヒネからフェンタニルへ変更したところ，せん妄は 15 例中 12 例で臨床的な改善がみられ，2 例は消失した。オキシコドンからフェンタニルへの変更では，せん妄は 2 例中 1 例で臨床的に改善した。モルヒネからオキシコドンへの変更では，4 例中 3 例でせん妄が消失した。副作用に関する記載は特になかった。

他に，McNamara[12]による前後比較研究では，痛みに対してモルヒネが投与されており，モルヒネによる眠気やせん妄などの精神症状のあるがん患者19例を対象とし，モルヒネからフェンタニル貼付剤に変更を行ったところ，認知機能検査における記憶の項目で改善が認められている。

＊＊

以上より，オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの変更は，せん妄を改善する相応の根拠があると考えられる。いずれも質の高いエビデンスではないが，モルヒネからオキシコドンまたはフェンタニルに，あるいは，オキシコドンからフェンタニルに変更することでせん妄の改善を認めている。

したがって，本ガイドラインでは，専門家の合意により，オピオイドによるせん妄に対してオピオイドの変更を推奨する。

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，オピオイドの変更を推奨している。

NCCN のガイドライン（2012）では，オピオイドの変更を検討することを推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，オピオイドの変更を推奨している。

▶ 臨床疑問 39

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

推 奨

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，せん妄を改善する可能性がある。

オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの経口投与を持続静注・持続皮下注に変更する。

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，無作為化比較試験はなく，前後比較研究が 1 件ある。

Enting ら[13]による前後比較研究では，オピオイドによる疼痛緩和が不十分な 100 例の患者を対象とし，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更したところ，鎮痛効果の改善とあわせて，混乱および幻覚の改善または消失がそれぞれ 87%（15 例中 13 例），70%（10 例中 7 例）でみられた。

＊＊

以上より，質の高いエビデンスではないが，オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更はせん妄を改善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，オピオイドによるせん妄に対してオピオイドの投与経路の変更を推奨する。

ただし，せん妄が発現している患者では，投与ルートによる拘束感などにより，せん妄症状が悪化する場合や，転倒やルート抜去などの危険性が増加する場合があるため，投与経路の変更の際には十分に注意する。

既存のガイドラインとの整合性

EAPC のガイドライン（2001b）では，他の原因の鑑別，オピオイドの減量を検討したあとに，投与経路の変更を推奨している。

ESMO のガイドライン（2012）では，投与経路の変更を推奨している。

（松本禎久，小笠原利枝，川村三希子，木下寛也，細矢美紀）

【文　献】

臨床疑問 37

1）McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain：A systematic review. J Pain 2003；4：231-56

2）Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry 1996；153：231-7
3）Candy B, Jackson KC, Jones L, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. Cochrane Database Syst Rev 2012：CD004770
4）Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. Cochrane Database Syst Rev 2009a：CD005594
5）Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, et al. Benzodiazepines for delirium. Cochrane Database Syst Rev 2009b：CD006379

臨床疑問 38
6）Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 2004
7）Mercadante S, Bruera E. Opioid switching：a systematic and critical review. Cancer Treat Rev 2006；32：304-15
8）Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al；Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and PsychoOncology（PRPP）Study Group. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients：an open-label trial. J Pain Symptom Manage 2005；30：96-103
9）Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, et al. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. Support Care Cancer 1999；7：265-70
10）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；12：182-9
11）Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. Med J Aust 1999；170：68-71
12）McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. Palliat Med 2002；16：425-34

臨床疑問 39
13）Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. Cancer 2002；94：3049-56

【参考文献】

臨床疑問 37
14）せん妄の治療指針，日本総合病院精神医学会 編，星和書店，2005

3 がん疼痛マネジメントにおける患者教育

＊：がん疼痛マネジメント
適切で効果的な疼痛緩和を行うために，患者の体験に焦点をあてた包括的評価，痛みの治療とケア（薬物療法，その他の治療，非薬物療法，ケア）および継続的な評価を含めた多職種で行う過程を指す。

● がん疼痛マネジメント＊を受けている患者に，疼痛マネジメントについて教育を行うことは有効か？

関連する臨床疑問

►40 がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行うことで，痛みは緩和するか？

►41 がん疼痛マネジメントについての教育は，どのように行うべきか？

推 奨

►40 がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行う。
1A（強い推奨，高いエビデンスレベル）

►41-1 がん疼痛マネジメントについての教育は，その患者が実際に心配していることを明らかにし，患者個別に応じた教育を行う。

►41-2 がん疼痛マネジメントについての患者教育は，継続して行う。

►41-3 がん疼痛マネジメントについての患者教育の内容には，痛みとオピオイドに関する正しい知識，痛みの治療計画と具体的な鎮痛薬の使用方法，医療従事者への痛みの伝え方，非薬物療法と生活の工夫，セルフコントロールなどを含める。
1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

► 臨床疑問 40

がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行うことで，痛みは緩和するか？

推 奨

がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行うことで，痛みは緩和する。

がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行う。
1A（強い推奨，高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は，複数の系統的レビューと無作為化比較試験がある。Allard ら[1)]による系統的レビューでは，がん疼痛のある患者を対象として，

患者個々に応じた教育とフォローアップを行う（オピオイドについての認識を把握し誤解を修正する，オピオイドの内服方法をコーチングするなど）ことにより，痛みやオピオイドについての正しい知識の習得のみならず，痛みの改善にも効果的であることが示唆されている。また，Goldberg ら[2]による入院中のがん患者への患者教育についての系統的レビューでは，患者に対してカウンセリングなどを用いた教育的な介入は，痛みを改善し，痛みやオピオイドについての正しい知識を習得したと結論された。また，Devine ら[3]の成人がん患者への心理教育的介入についての系統的レビューでは，リラクセーション，鎮痛薬使用についての患者教育，カウンセリングには，患者の痛みを緩和する効果があることが示されている。

がん患者を対象として，がん疼痛マネジメントについての患者教育が痛みに及ぼす効果を評価した無作為化比較試験は 9 件ある（**表 1**）。このすべてにおいて痛みの強さが軽減されており，教育プログラムとして，冊子やスライドを用いた説明やビデオ，録音テープ，痛み日記，継続したフォローアップなどさまざまな方法が組み合わせて実施されていた。

＊＊

以上より，がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行うことで，痛みは緩和すると考えられる。

したがって，本ガイドラインでは，がん疼痛マネジメントを受ける患者には，がん疼痛マネジメントについて教育を行うことを推奨する。

表 1　がん患者を対象とした痛みが緩和された教育プログラム（1）

de Wit らのプログラム（1997）[4]	
対象	がん専門病院の患者 313 例（オランダ）
方法	介入群では，①痛みやがん疼痛マネジメントに関する情報提供や教育，②痛み日記を用いた痛みの記録方法の説明，③痛みについて医療従事者とどのようにコミュニケーションをとるかなどに関する説明を行った。説明を録音したテープと，冊子を用いて，個々の患者のニーズにあわせたプログラムを入院中に行った。 介入群は，プログラムを受けた後，退院 3 日目，7 日目に看護師が電話によるフォローアップを行った。退院後は介入群，対照群ともに訪問看護師が関わった群と関わらなかった群に振り分けられ，①訪問看護なしの対照群（103 例），②訪問看護なしの介入群（106 例），③訪問看護ありの対照群（51 例），④訪問看護ありの介入群（53 例）の 4 群を比較した。データ収集は，ベースライン，退院 2，4，8 週後に行った。
結果	退院後 75%の患者が冊子を全部読み，62%がテープをすべて聴き，86%が痛み日記を記録していた。訪問看護なしの群での比較では，5 以上の痛みを訴える割合が低下した（2 週間目：16% vs 29%，$p<0.05$；4 週目：15% vs 32%，$p<0.01$）。訪問看護ありの群での有意差はなかった。
Lai らのプログラム（2004）[5]	
対象	腫瘍病棟に入院している患者 30 例（台湾）
方法	10～15 分の教育セッションを 5 日間，痛みについて訓練を受けた腫瘍看護師が 16 ページの冊子を用いて行った。最後の 2 日間では，患者の個別の疑問に応じて，これまで学習してきたことの振り返りや，今後に向けた話し合いを行った。 冊子の内容は，①痛みの日々の生活への影響，②痛みの緩和方法や処方薬剤，③オピオイドの誤解，④副作用への対処，⑤痛みが長引くことの弊害，⑥非薬物療法，⑦痛みの強さを観察することの重要性，⑧NRS＊を用いて医療従事者に痛みを伝える方法，⑨医療従事者に痛みを訴える権利，⑩患者自身が行うこと，⑪がんの痛みは緩和できることであった。

（つづく）

＊：NRS（numerical rating scale）
痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け，痛みが全くないのを 0，考えられるなかで最悪の痛みを 10 として，痛みの点数を問うもの。P32 参照。

表 1　がん患者を対象とした痛みが緩和された教育プログラム（2）

結果	介入前後の比較で，介入群では対照群と比べ平均的な痛みの強さが低下していた（5.0→2.8 vs 4.3→3.7，p<0.05）。また，オピオイドへの正確な知識が増え，「痛みはコントロールできる」という認識が増えていた。
Rimer らのプログラム（1987）[6]	
対象	外来通院中のがん患者 230 例（米国）
方法	介入群の患者は，訓練を受けた腫瘍看護師とのセッションを受けた。セッションでは，①看護師が作成した重要事項記載カード（薬剤名と起こりうる副作用などが記載されている）と，②「No More Pain」の冊子（個別の鎮痛薬の服薬計画や説明が記載されている）をもとに 15 分間のカウンセリングを行った。冊子には，その患者に使用される鎮痛薬の種類や方法が記載され，看護師はこの冊子を枠組みとしてカウンセリングを行った。
結果	介入群では対照群と比較して，介入後 1 カ月後の痛みについて「痛みがない，あるいは，軽い痛み」と回答した患者が多かった（44% vs 24%，p=0.07）。また，介入群の患者は，対照群の患者と比して，正確なスケジュールで，正確な薬剤量を服薬する傾向にあった。介入群では医療用麻薬に対する心配をもっている患者の割合が減少した：精神依存（addiction）に関する心配（95% vs 82%，p=0.02），耐性に関する心配（95% vs 75%，p=0.0002）。
Miaskowski らのプログラム（PRO-SELF）（2004）[7]	
対象	骨転移のあるがん患者 174 例（米国）
方法	トレーニングを受けた看護師が，第 1 週に訪問し，①冊子を用いた鎮痛薬の誤解の相談，②ピルボックスを使用した経口剤の整理，③痛み日記を利用した疼痛評価の方法，④痛みが緩和しない時の医師とのコミュニケーション方法などについて，患者の個別性にあわせた面接を行った。その後，フォローアップとして，2，4，5 週目に電話で痛みの強さと鎮痛薬の使用方法を確認し，3，6 週目に患者の自宅を訪問した。
結果	介入群では対照群に比較して，6 週目までの痛みの NRS が有意に減少した（グラフで示されており数値の記載はない，p<0.0001）。また，介入群では，定期使用薬と頓用薬の合計使用量がより増加していた。
Oliver らのプログラム（2001）[8]	
対象	痛みのある外来通院中の患者 64 例（米国）
方法	痛みに関する知識や自己管理，疼痛コントロールについて，個別教育とコーチングセッション（約 20 分）を行った。 セッションには，①患者の痛みやオピオイドについての認識を確認，②誤解に対する教育，③WHO の疼痛コントロールガイドラインに関する説明，④治療目標を確認，⑤目標に到達するための方法を具体的にすることが含まれている。
結果	介入群では，対照群と比較して 2 週間後の痛みの平均の強さが改善した（グラフで示されており数値の記載はない，p=0.014）。痛みによる障害，痛みの頻度，痛みの知識に関しては，群間差はみられなかった。
Syrjala らのプログラム（2008）[9]	
対象	がんに関連した痛みのある外来通院中のがん患者 93 例（米国）
方法	介入群は，基本的な痛みの伝え方に関する 15 分間のビデオを視聴し，個々の患者が疑問に思っていることに焦点をあて，ハンドブックをもとに看護師とともに約 20 分間の振り返りを行った。 ハンドブックは 4 つのセクションから構成され，①あなた（患者）が知りたいこと：痛みの緩和のバリアや利用可能な治療の選択肢，医師とのコミュニケーションの重要な要素について，②副作用：痛みの治療を妨げる可能性のある副作用とその対処方法について，③医師に伝えること：在宅での状態に焦点をあてた症状のチェックリスト 1 枚，④治療：26 の一般的な薬剤や他の痛みの治療に関する取り外し可能なカードが含まれている。 上記セッション 72 時間後に看護師が電話によるフォローアップを 10 分間行い，痛みとその他の症状の評価，およびハンドブックの使用の有無の確認を行い，患者の質問に応じた。介入の評価は開始時（基準値），1，3，6 カ月後に行った。

（つづく）

表 1　がん患者を対象とした痛みが緩和された教育プログラム（3）

結果	介入群では，対照群と比較して，痛みの緩和のバリアが軽減し（介入群の平均値－対照群の平均値＝－0.3，p＜0.001），普段の痛みの平均値も軽減した（介入群の平均値－対照群の平均値＝－0.8，p＝0.03）。また，オピオイドの 1 日の平均使用量も増加した（介入群の平均値－対照群の平均値＝0.3，p＜0.001）。
Thomas らのプログラム（2012）[10]	
対象	がんに関連した痛みがある外来通院中のがん患者 318 例（米国）
方法	コーチングの群（105 例），標準的な教育を受ける群（103 例），通常ケアの群（109 例）の 3 群に振り分け，標準的な教育の群は，がん疼痛マネジメントのビデオ（バリアを克服することに焦点をあてたもの）を視聴し，がん疼痛マネジメントに関する冊子を受け取った。コーチングの群は，標準的な教育に加えて，がん疼痛マネジメントにおけるバリアが減少するための，動機づけのインタビュー技法の訓練を受けた専門看護師より 30 分間の電話のセッションを 4 回受け（6 週間の間に約 1 週おきに実施），がん疼痛マネジメントにおける態度のバリア，鎮痛薬の使用，非薬物療法，がん疼痛マネジメントに関するコミュニケーションについて検討した。また，標準的な教育の群と通常ケアの群は，リサーチアシスタントによる電話を 4 回受けた（6 週間の間に約 1 週おきに実施）。
結果	コーチングの群では，標準的な教育の群と通常ケアの群と比較して，6 週間後の痛みによる機能障害に関するスコアが軽減した（グラフで示されており数値の記載はない，p＝0.03，0.02）。痛みの強度や痛みのスコアは，コーチングの群が最も改善したが，3 群において統計学的な有意差はみられなかった。また，がん疼痛マネジメントのバリアのスコアも群間差はみられなかった。
Yildrim らのプログラム（2009）[11]	
対象	痛みがある入院中のがん患者 40 例（トルコ）
方法	介入群は，研究者が作成した冊子やスライドを用いて，痛みの定義や痛みの原因，痛みの薬物療法（鎮痛薬の名前，量，使用目的，使用方法），副作用（鎮静，便秘，耐性など），がん疼痛マネジメントに関する誤った信仰・誤解（依存，耐性など），非薬物療法（冷罨法，温罨法，リラクセーション，マッサージなど），痛みのアセスメント（NRS を使用）に関する患者教育プログラムを受け，医療者に冊子の内容について自由に質問した。 1 回目のセッションは 30～40 分間で，患者の病室で行った。そして，3，7 日後に 5～15 分の同様のセッションが実施された。
結果	介入群では，対照群と比較して，介入 2，4，8 週間後の現存する痛みのスコア（3.1→1.1→1.2→1.2，p＜0.05）と最も弱い痛みのスコア（1.3→0.7→0.8→0.7，p＜0.05）が軽減した。また，痛みの治療に対する満足度のスコアも同様に改善した（7.3→8.0→8.3→8.3，p＜0.05）。また，介入後 2 週間後のがん疼痛マネジメントのバリアのスコア（2.1→1.3，p＜0.01）も低下した。
van der Peet らのプログラム（2009）[12]	
対象	痛みがある外来通院中のがん患者 120 例（オランダ）
方法	介入群では，1，3，6 週目に看護師が患者の自宅を訪問した。1 回の訪問時間は，1～1 時間半で，1 週目の訪問では，患者にあわせた教育をするために初期データを取り，痛みの冊子を渡し，がん疼痛マネジメントに関する質問を受け，可能であれば家族もいるところで教育した。そして，1 日 2 回，NRS を使用して痛みの強度を痛み日記に記録する方法について説明し，痛みや他の症状が生じた際に医療従事者へ連絡するよう促した。1 回目の訪問後，看護師は主治医に報告書を提出し，必要があれば，すべてのケースに関してがんの痛みの治療の専門家に鎮痛薬についてコンサルテーションが受けられた。3，6 週目の訪問では，痛み日記を振り返り，痛みの強度を確認し，患者が十分理解していない冊子の内容について話し合ったり繰り返し情報を伝えたりした。
結果	介入群では，対照群と比較して，介入 4 週間後で痛みが軽減し（4.7→3.8 vs 4.4→3.8，p＝0.02），介入 8 週間後は軽減しなかった。介入 8 週間後では，介入群では，対照群と比較して，痛みの知識が向上した（53→63 vs 60→57，p＜0.001）が，痛みの知識の向上と痛みの強度の軽減には関連がみられなかった。

▶臨床疑問 41

がん疼痛マネジメントについての教育は，どのように行うべきか？

推 奨

▶41-1　がん疼痛マネジメントについての教育は，その患者が実際に心配していることを明らかにし，患者個別に応じた教育を行う。

▶41-2　がん疼痛マネジメントについての患者教育は，継続して行う。

▶41-3　がん疼痛マネジメントについての患者教育の内容には，痛みとオピオイドに関する正しい知識，痛みの治療計画と具体的な鎮痛薬の使用方法，医療従事者への痛みの伝え方，非薬物療法と生活の工夫，セルフコントロールなどを含める。

1B（強い推奨，低いエビデンスレベル）

解 説

がん疼痛マネジメントについての患者教育をどのように行うべきかについての具体的な方法と方法を比較した質の高い臨床試験はない。

したがって，どの方法が他の方法と比較して効果があるかは明らかではない。

本ガイドラインでは，専門家の合意として，がん疼痛マネジメントの教育は実際には複数の方法が組み合わせて行われるため，**表 1** に挙げた無作為化比較試験で実施されていた介入プログラムに共通していた内容や方法を整理し，推奨する。

また，がん患者の家族は，患者のがん疼痛マネジメントへの不安をもっており（Ferrell ら），患者が痛みを経験していても，家族が鎮痛薬の服薬にためらいや不安をもち，患者に鎮痛薬を服用させたくないという考えをもつことがある（Lin）。したがって，がん疼痛マネジメントについての患者教育においては，可能な限り，家族も含め行うことが望ましい。

41-1　患者個別に応じた教育を行う

有効性が実証された教育プログラムでは，痛みに対する「全般的な情報」よりも「その患者が実際に心配していることを明らかにし対応すること」が要素として含められている（de Wit ら[4]，Lai ら[5]，Rimer ら[6]，Oliver ら[8]，Syrjala ら[9]，Thomas ら[10]，Yildrim ら[11]，van der Peet ら[12]）。

例えば，「一般的にオピオイドでは麻薬中毒にはならない」と指導するだけではなく，「どういう心配をしていますか」など，オピオイドを使用するうえで心配している内容やその理由を患者から具体的に聞いたうえで，その患者の有している誤解を解消する。そして患者がレスキュー薬の使用方法がわからないのであれば，その方法を一緒に確認するといったように，コーチングなどの技法も用い，冊子や要点を記載したカード，定期的な服用が確認できるピルボックスなどを活用しながら患者個別に応じた教育を行うことが重要である。

41-2　継続して教育を行う

有効性が実証された教育プログラムでは，1回だけではなく，時間の経過に伴ってフォローアップを電話や訪問で行ったり，初回の説明内容の録音や視聴覚教材を使用したり，痛み日記を確認したりして繰り返し教育を行っている（de Wit ら[4]，Miaskowski ら[7]，Syrjala ら[9]，Thomas ら[10]，Yildrim ら[11]，van der Peet ら[12]）。つまり，患者の痛みや鎮痛薬についての理解は一度で得られるものでなく，また，レスキュー薬の使用などは痛みのタイミングにあわせ，継続した教育が必要であることが示唆される。

41-3　教育内容として，痛みとオピオイドに関する正しい知識，痛みの治療計画と具体的な鎮痛薬の使用方法，医療従事者への痛みの伝え方，非薬物療法と生活の工夫，セルフコントロールを含める

有効性が実証された教育プログラムに含まれていた教育内容を整理し**表2**に示した（de Wit ら[4]，Lai ら[5]，Rimer ら[6]，Moiaaskowski ら[7]，Oliver ら[8]，Ward ら[13]，Clotfelter ら[14]，Yates ら[15]）。

（1）痛みとオピオイドに対する正しい知識

患者の痛みやオピオイドに関する認識を確認し，痛みを緩和することの意義や痛みを我慢することの悪影響を伝え，また，疼痛緩和の障害となっている誤解に関する正しい知識を説明する。特に，オピオイドについての誤った認識（「麻薬中毒になる」，「寿命が縮まる」，「徐々に鎮痛効果がなくなる」など）がしばしばみられることがあり，その認識に至った患者個々の背景などを十分に把握したうえで，がん疼痛やオピオイドについての情報を提供していく必要がある（P92，Ⅱ-6-2 オピオイドの誤解についての医学的真実の項参照）。

（2）痛みの治療計画と具体的な鎮痛薬の使用方法

患者の痛みを緩和するための治療計画，すなわち患者の痛みの原因，疼痛治療の目標，痛みの治療計画，具体的な鎮痛薬の使用方法，特に，定期的な鎮痛薬の服用方法，レスキュー薬の使用方法，副作用の対策について説明する。

（3）医療従事者への痛みの伝え方

痛みを医療従事者に伝えることの意義を伝え，痛みの評価，痛み日記など，患者が痛みを医療従事者に伝える方法を習得することを勧める。がん疼痛マネジメントがうまくいかなかった時の連絡方法についてもここに含まれる。具体的な痛みの強さを伝える方法としては，NRS が一般的に推奨される（P31，Ⅱ-2-2 痛みの評価の項参照）。

（4）非薬物療法と生活の工夫

患者や家族が行っている有効な薬物以外の疼痛緩和方法を確認し，疼痛緩和につながる薬物療法以外の方法をみつけて行うように促す。例えば，「どのようにすれば痛みが和らぎますか，痛みが強くなりますか」などと評価し，生活のうえで痛みが悪化する要因や軽快する要因（温める，移動の仕方の工夫など）を観察し，生活に取り入れるように促す。

（5）セルフコントロール

がん疼痛マネジメントを行うために患者が自分で痛みを観察するように促す。例えば，痛み日記やフローシートを用い，患者自身がコントロールしている実感をも

表２　がん疼痛マネジメントについての患者教育に含まれるべき教育内容

痛みとオピオイドに対する正しい知識	以下の誤った認識がないかを確認する ①精神依存になる ②徐々に効果がなくなる ③副作用が強い ④痛みは病気の進行を示す ⑤注射がこわい ⑥痛みの治療をしても緩和することができない ⑦痛みを訴えない患者は「良い患者」であり，良い患者でいたい ⑧医療従事者は痛みの話をすることを好まない
痛みの治療計画と鎮痛薬の具体的な使用方法	①患者の痛みの原因 ②痛み治療の目標 ③痛みの治療計画（化学療法，薬物療法，神経ブロック*など） ④鎮痛薬の具体的な使用方法 ・定期的な鎮痛薬の服薬方法 ・レスキュー薬の使用 ・副作用の出現と対策（悪心・嘔吐，便秘，眠気，精神症状）
医療従事者との痛みに関するコミュニケーション	①痛みを医療従事者に伝えることの意義 ②痛みを医療従事者に伝える方法（NRS，痛み日記など） ③がん疼痛マネジメントがうまくいかなかった時の連絡先
非薬物療法と生活の工夫	①患者や家族が行っている薬物以外の有効な疼痛緩和方法の確認 ②疼痛緩和につながる薬物療法以外の方法をみつけて行うように促す（温める，移動の仕方の工夫など）
セルフコントロール	①自分で痛みを観察し，コントロールするように促す

＊：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。

てるように，一緒に患者が遂行しやすい方法を選択する。

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，がん疼痛マネジメントにおける患者教育について，痛みを緩和することの重要性，疼痛緩和に用いられる医療用麻薬では精神依存は問題にならないこと，患者と家族に痛みの程度や副作用，痛み以外の苦痛症状を緩和することで痛みのコントロールが促進されることの可能性，および，がん疼痛マネジメントに関する疑問について医療従事者に伝えることが重要であることを教育することが推奨されている。また，鎮痛薬の種類と使用方法，副作用対策，医療従事者に連絡すべき症状と連絡先の一覧を書面で情報提供すること，継続的にフォローアップすることが推奨されている。

（梅田　恵，細矢美紀，新幡智子，風間郁子，林ゑり子，廣岡佳代）

【文　献】

1）Allard P, Maunsell E, Labbé J, et al. Educational interventions to improve cancer pain control：a systematic review. J Palliat Med 2001；4：191-203
2）Goldberg GR, Morrison RS. Pain management in hospitalized cancer patients：a systematic review. J Clin Oncol 2007；25：1792-801
3）Devine EC. Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. Oncol Nurs Forum 2003；30：75-89
4）de Wit R, van Dam F, Zandbelt L, et al. A pain education program for chronic cancer pain patients：follow-up results from a randomized controlled trial. Pain 1997；73：55-69

5) Lai YH, Guo SL, Keefe FJ, et al. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. Support Care Cancer 2004；12：645-52
6) Rimer B, Levy MH, Keintz MK, et al. Enhancing cancer pain control regimens through patient education. Patient Educ Couns 1987；10：267-77
7) Miaskowski C, Dodd M, West C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. J Clin Oncol 2004；22：1713-20
8) Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. J Clin Oncol 2001；19：2206-12
9) Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, et al. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials：a multisite randomized controlled trial. Pain 2008；135：175-86
10) Thomas ML, Elliott JE, Rao SM, et al. A randomized, clinical trial of education or motivational-interviewing-based coaching compared to usual care to improve cancer pain management. Oncol Nurs Forum 2012；39：39-49
11) Yildirim YK, Cicek F, Uyar M. Effects of pain education program on pain intensity, pain treatment satisfaction, and barriers in Turkish cancer patients. Pain Manag Nurs 2009；10：220-8
12) van der Peet EH, van den Beuken-van Everdingen MH, Patijn J, et al. Randomized clinical trial of an intensive nursing-based pain education program for cancer outpatients suffering from pain. Support Care Cancer 2009；17：1089-99
13) Ward S, Donovan HS, Owen B, et al. An individualized intervention to overcome patient-related barriers to pain management in women with gynecologic cancers. Res Nurs Health 2000；23：393-405
14) Clotfelter CE. The effect of an educational intervention on decreasing pain intensity in elderly people with cancer. Oncol Nurs Forum 1999；26：27-33
15) Yates P, Edwards H, Nash R, et al. A randomized controlled trial of a nurse-administered educational intervention for improving cancer pain management in ambulatory settings. Patient Educ Couns 2004；53：227-37

【参考文献】

16) Ferrell BR, Grant M, Chan J, et al. The impact of cancer pain education on family caregivers of elderly patients. Oncol Nurs Forum 1995；22：1211-8
17) Lin CC. Barriers to the analgesic management of cancer pain：a comparison of attitudes of Taiwanese patients and their family caregivers. Pain 2000；88：7-14

4 特定の病態による痛みに対する治療

1 神経障害性疼痛

＊：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。

● 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

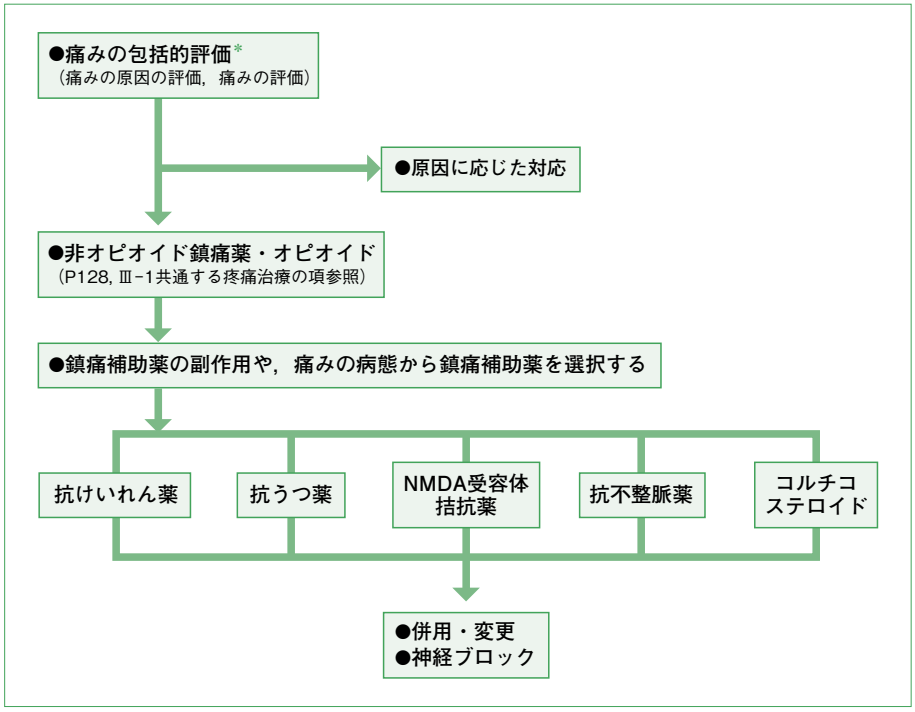
▶42 痛みの原因の評価と痛みの評価を行う。

▶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。

＊：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，患者にあ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。

▶ 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±2.2→2.4±1.7，可能性が高い：4.9±2.2→2.3±1.6，可能性が低い：5.4±1.9→1.7±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 Eisenberg[5]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，管腔臓器の閉塞などによる痛みに使用される。痛みを感知す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，Wiffen[9]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 Bennett[6]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±1.8→5.9±2.3（p＝0.0003），3.6±2.3→3.0±1.4（p＝0.0033），5.7±1.9→4.5±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 Finnerup[15] 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，ブプレノルフィン単独 0.4 mg/日，フェニトイン単独 200 mg/日，ブプレノルフィン 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。

Hugel[18] 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），口渇（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Garade 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）。

＊：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。

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。

Bruerа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とがあり，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。

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。Chaparro[32]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 $\alpha2\delta$ 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，冨安志郎，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 combimation 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 evedence 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）Gilron 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？

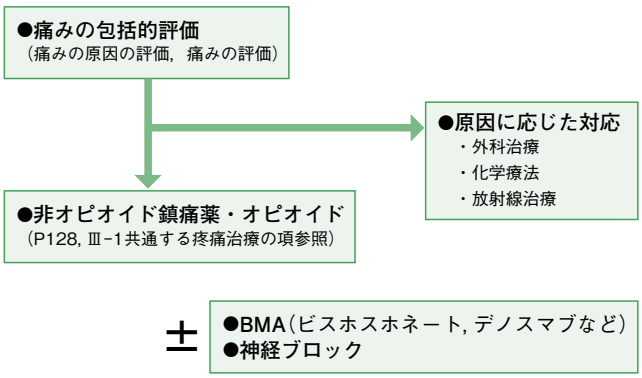
推 奨

▶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，①6 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，②0〜5 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。

（渡邊紘章，大坂　巌）

【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, Pavlakis 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。

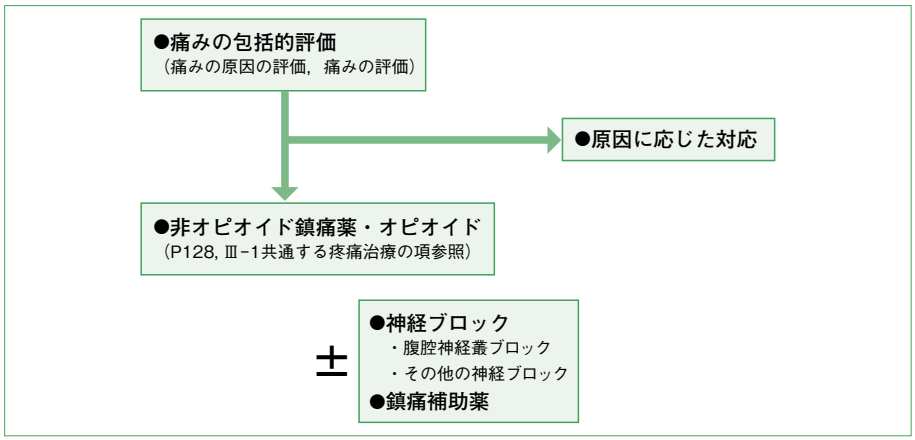
►50 膵臓がんなどによる上腹部の痛みのある患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療を行う（P128，Ⅲ-1 共通する疼痛治療の項参照）。

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？

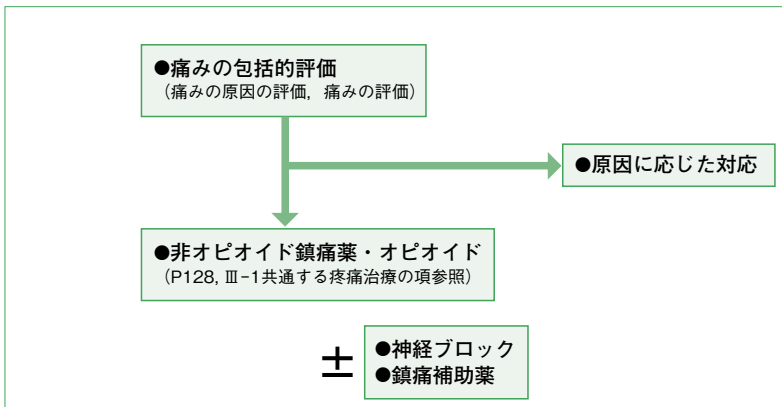
推 奨

▶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，帯状疱疹，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 日以上の患者で，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に，クモ膜下フェノールブロックは，2-3 神経分節の痛みに用いられる。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

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？

＊：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。

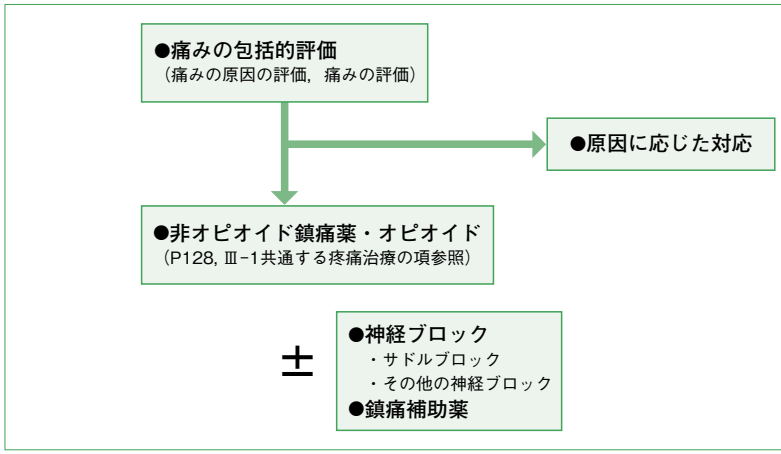
関連する臨床疑問

- ▶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，不対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）を了解すれば，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 ガイド下の不対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？

関連する臨床疑問

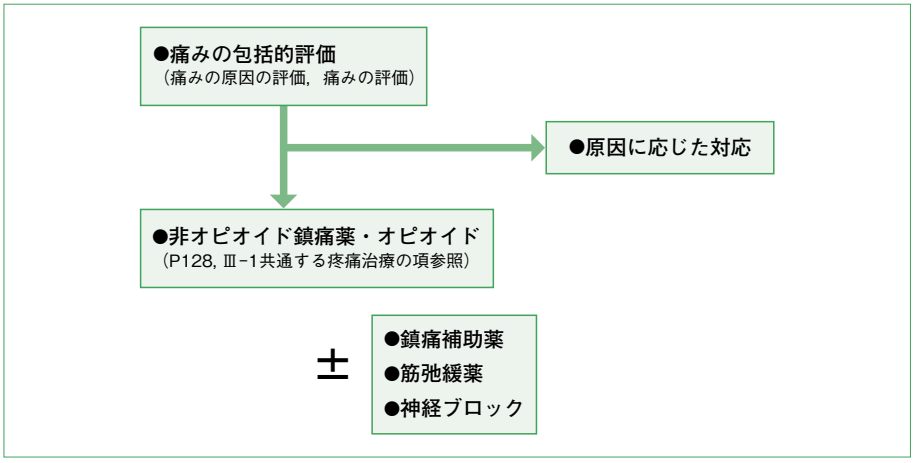
- ►58 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？
- ►59 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬・オピオイドによる疼痛治療は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ►60 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して，筋弛緩薬は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ►61 悪性腸腰筋症候群による痛みのあるがん患者に対して，神経ブロックは，薬物療法に比較して痛みを緩和するか？

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）

＊：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。

● 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有痛性屈曲固定（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有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？

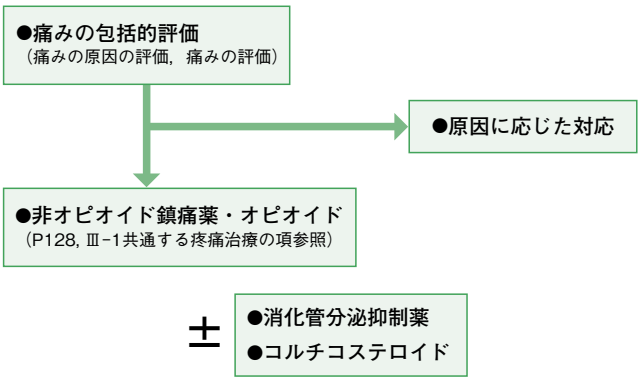
関連する臨床疑問

- ▶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，メチルプレドニゾロン 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，メチルプレドニゾロ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 patiens with end stage cancer. Support Care Cancer 2001；9：223-33

Ⅳ章　資　料

1 作成過程
2 文献の検索式
3 今後の検討課題
4 海外他機関による疼痛ガイドラインの抜粋

1 作成過程

1. 2010 年版の作成過程

本ガイドラインは，日本緩和医療学会の「緩和医療ガイドライン作成委員会 がん疼痛ガイドライン作業部会」（以下，委員会）が，2001 年に発行された「診療ガイドラインの作成の手順」（福井次矢・丹後俊郎）に準じて作成した。エビデンスレベルと推奨の強さに関しては，緩和ケアの性質やガイドラインの研究に関する現状を考慮し，前述のように定めた（P8，Ⅰ-3 推奨の強さとエビデンスレベルの項参照）。

作成後，AGREE 評価法（2001）による評価を行った。

1 概　要

日本緩和医療学会において委員会を組織し，ガイドラインの作成のための手順を作成した。次に，各委員から臨床疑問案を収集し，委員会において臨床疑問を作成した。続いて，委員が分担して，系統的文献検索を行い該当文献を収集し，基準を満たす論文を抽出し，臨床疑問に対する原案を作成した。原案は，デルファイ法に従って合意が得られるまで修正した。さらに，外部委員の評価を得たあとに，再びデルファイ法を行い最終版を作成した。

2 臨床疑問の設定

収集した臨床疑問案を PECO 形式（P：患者，E：暴露，C：比較，O：結果）に定式化した。定式化された臨床疑問を解決できる臨床研究が存在しなかった場合には，より包括的な臨床疑問を作成した。合計 65 の臨床疑問をおいた。

3 系統的文献検索

臨床疑問ごとに行った。文献のソースは，①PUBMED を用いた系統的文献検索（詳細は P277，Ⅳ-2 文献の検索式の項参照）とその related articles，②2000 年 1 月 1 日～2008 年 7 月 31 日までの Journal of Pain and Symptom Management および Palliative Medicine の hand search，③Cochrane database の PaPaS category（Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care）の該当項目，④委員会で参考資料として選択したガイドラインと教科書に引用されている文献，および作成委員のデータベースとそれらの引用文献とした。これらから，担当者が適格基準（**表 1**）に満たすものをすべて選択した。製薬会社などからの資金提供を受けている文献はわかるように同定した。原則として，基準に該当しない研究は参考文献とした。文献検索の対象とした期間については，各項目ごとに設定した（P277，Ⅳ-2 文献の検索式の項参照）。

4 ガイドラインと教科書

参考資料として，既存のガイドラインと教科書は以下のものを選択した。

表 1　文献の適格基準

・成人を対象としている ・日本語または英語で記載されている ・主な対象患者はがん患者である※ ・国内で利用できる方法・薬物である ・系統的レビュー，メタアナリシス，無作為化比較試験，または前向きの観察的研究・前後比較研究である ・抗がん治療（外科治療，化学療法，放射線治療）の効果としての痛みをみているもの，および，処置に伴う痛みをみているものは除外する

※：該当論文がほとんどない神経障害性疼痛やせん妄などの項目については非がん患者を対象とした研究も含めて検討したが，対象患者はがん患者であるか，非がん患者であるかを区別して記述した。

1）ガイドライン

• EAPC ガイドライン（2001a）

Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al；Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain：the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001；84：587-93

• EAPC ガイドライン（2001b）

Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al；Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine：An evidence-based report. J Clin Oncol 2001；19：2542-54

• EAPC ガイドライン（2002）

Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al；Steering Committee of the European Association for Palliative Care（EAPC）Research Network. Episodic（breakthrough）pain：consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. Cancer 2002；94：832-9

• NCCN ガイドライン（2008）

National Comprehensive Cancer Network：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult cancer pain.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf

• ESMO ガイドライン（2007）

ESMO Guidelines Working Group, Jost L. Management of cancer pain：ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 2007；18（Suppl 2）：ii92-4

• ACCP ガイドライン（2007）

Kvale Pa, Selecky PA, Prakash UB；American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer：ACCP evidence-based clinical practice guidelines（2nd edition）. Chest 2007；132（Suppl 3）：S368-403

2）教科書

• Loeser JD. eds；Butler SH, Chapman CR, Turk DC. associate eds. Bonica's Management of Pain, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

- Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH eds. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2007
- Doyle D, Hanks GWC, Cherny NI, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed, Oxford University Press, 2005
- McMahon SB, Koltzenburg M eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed, Elsevier Churchill Livingstone, 2006
- Walsh D. eds. Palliative Medicine, Saunders Elsevier, 2009
- Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, von Gunten C eds. Textbook of Palliative Medicine, Hodder Arnold, 2006

5 妥当性の検証

(1) デルファイ法前の検討

背景知識，推奨全体にわたるガイドライン全体を130項目に分け，それぞれについて，わかりやすさ，妥当性を3件法で評価を求めた。項目ごとに回答の分布を各委員に公開し，16時間の会議によって相違点を議論した。

(2) 1回目のデルファイ法

「背景」,「推奨」の185項目それぞれについて妥当性を1（適切でない）から9（適切である）の9件法で評価を求めた。その結果，中央値8以上の項目が162項目（最小と最大の差が6以上：96項目），中央値が7以上8未満の項目が14項目であり，中央値が7未満の項目が9項目であった。項目ごとに中央値，最小値，最大値を各委員に公開し，会議によって相違点を議論した。議論の議事録を委員に配布し，原稿の修正を行った。

(3) 2回目のデルファイ法

「背景」,「推奨」の184項目それぞれについて妥当性を1（適切でない）から9（適切である）の9件法で評価を求めた。その結果，中央値8以上の項目が177項目（最小と最大の差が6以上：43項目），中央値が7以上8未満の項目が5項目であり，中央値が7未満の項目が2項目であった。1回目のデルファイ法に比較してコンセンサスが得られていると考えられ，全体として大きな意見の相違を認めないと考えられた。項目ごとに中央値，最小値，最大値を各委員に公開し，会議によって相違点を議論した。相違点の修正を含めて，全体の統一をとるために，3名からなるタスクフォース（山本　亮，新城拓也，森田達也）により「推奨」を内容を変更しない形で一貫して加筆修正した。修正した原稿を委員会の暫定稿とした。

(4) 3回目のデルファイ法と評価委員による評価

委員会の暫定稿に対して，評価委員（本ガイドラインの作成に関与していなかった医師と看護師）12名に評価を求めた。あわせて，再び,「背景」,「推奨」の180項目それぞれについて妥当性を1（適切でない）から9（適切である）の9件法で評価を求めた。その結果，中央値8以上の項目が178項目（そのうち最小と最大の差が6：14項目；7：1項目），中央値が7以上8未満の項目が2項目であった。中央値が8未満の2つの項目については本文から削除した。以上の結果，大きな意見の相違を認めず，一致がみられたと考えられた。

(5) 委員会による修正

評価委員の評価とデルファイ法の結果をもとに，作成委員による2日間の会議を行い，修正を加えたものを委員会で承認した。最終原稿を，作成委員6名（志真泰夫，新城拓也，細矢美紀，的場元弘，森田達也，山本　亮）で小修正を加え，的場元弘が集約した。

(6) 背景知識での関連学会の記載

背景知識のうち，薬物療法以外の痛み治療法に関しては，「放射線治療」，「経皮的椎体形成術（骨セメント）」を，それぞれ，日本放射線腫瘍学会，日本インターベンショナルラジオロジー学会に依頼した。

(7) AGREE ガイドラインによる評価

最終原稿について，小山　弘，四方　哲により，AGREE ガイドライン（2001）による評価を行った〔AGREE 共同計画ガイドラインの研究・評価用チェックリスト Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation（AGREE）instrument，2001 年 9 月，http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/AGREE-final.pdf〕。AGREE に基づきガイドラインを評価したところ，作成過程は厳密であると考えられ，編集の独立性も十分であると考えられた。一方，適用可能性（applicability）についての記載は不十分であり，特に次回改訂時には，ガイドライン遵守をモニタリングする方法に関する提案がなされることが望まれると評価された。

6 緩和医療学会の承認

日本緩和医療学会において承認した。

7 ガイドライン作成者

[緩和医療ガイドライン作成委員会]

【委員長】

志真　泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科

【担当委員】

戸谷（細矢）美紀	国立がん研究センター中央病院看護部
的場　元弘	国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科
森田　達也	聖隷三方原病院緩和支持治療科

[がん疼痛ガイドライン作業部会]

【部会長】

志真　泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科

【副部会長】

戸谷（細矢）美紀	国立がん研究センター中央病院看護部
的場　元弘	国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科
森田　達也	聖隷三方原病院緩和支持治療科

【委　員】

赤木　　徹	国立がん研究センター中央病院薬剤部
荒井　保明	国立がん研究センター中央病院放射線診断科，日本インターベンショナルラジオロジー学会〔外部委員〕

新幡　智子	慶應義塾大学看護医療学部
有賀　悦子	帝京大学医学部内科学講座緩和医療科，帝京がんセンター/医療情報システム研究センター
池永　昌之	淀川キリスト教病院ホスピス
井沢　知子	京都大学医学部附属病院看護部
伊勢　雄也	日本医科大学付属病院薬剤部
井関　雅子	順天堂大学医学部麻酔科・ペインクリニック
伊東　俊雅	東京女子医科大学病院薬剤部
射場　典子	NPO 法人健康と病いの語りディペックス・ジャパン
今井　堅吾	淀川キリスト教病院ホスピス
上園　保仁	国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究部
上田　敬子	恵佑会札幌病院緩和ケア科
梅田　　恵	株式会社緩和ケアパートナーズ
大坂　　巌	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
大澤　匡弘	星薬科大学薬物治療学教室
大畑　美里	聖路加国際病院看護部
小笠原利枝	横浜市立みなと赤十字病院看護部
岡本　禎晃	大阪大学大学院薬学研究科実践薬学教育研究センター病院薬学教育研究部
奥津　輝男	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
奥出有香子	順天堂大学医学部附属順天堂医院看護部
加賀谷　肇	済生会横浜市南部病院薬剤部
風間　郁子	国際医療福祉大学三田病院看護部
片山　志郎	日本医科大学付属病院薬剤部
加藤　　恵	武蔵野赤十字病院看護部
川地香奈子	癌研究会有明病院看護部
川村三希子	北海道医療大学看護福祉学部
木下　寛也	国立がん研究センター東病院緩和医療科・精神腫瘍科
葛巻　直子	星薬科大学薬品毒性学教室
工藤　尚子	国立がん研究センター研究所
国分　秀也	北里大学病院薬剤部
小島　圭子	東京慈恵会医科大学附属病院麻酔科
小原　弘之	県立広島病院緩和ケア科
小宮　幸子	横浜市立大学附属病院薬剤部
小山　　弘	国立病院機構京都医療センター教育研修部長〔外部委員〕
小山富美子	近畿大学医学部附属病院がんセンター看護部
境　　徹也	長崎大学医学部麻酔学教室
坂元　敦子	杏林大学医学部付属病院看護部
坂本　雅樹	名古屋市立大学病院緩和ケア部
佐々木聡美	みどり内科クリニック
佐野　元彦	埼玉医科大学総合医療センター薬剤部
塩川　　満	聖路加国際病院薬剤部

四方　　哲	蘇生会総合病院外科〔外部委員〕
宍戸　英樹	宍戸内科医院
篠　　道弘	静岡県立静岡がんセンター薬剤部
篠原　明子	帝京大学医学部附属病院緩和医療科
清水わか子	君津中央病院放射線治療科，日本放射線腫瘍学会
白髭　　豊	白髭内科医院
新貝夫弥子	愛知県がんセンター中央病院看護部
新城　拓也	社会保険神戸中央病院緩和ケア病棟
須賀　昭彦	静岡済生会総合病院緩和医療科
鈴木　　勉	星薬科大学薬品毒性学教室
高瀬　久光	福岡大学病院薬剤部
高田　慎也	国立病院機構北海道がんセンター薬剤科
高田　正史	長崎大学病院麻酔科
瀧川千鶴子	KKR 札幌医療センター緩和ケア科
田口　賀子	大阪府立成人病センター看護部
田中　桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
長　　美鈴	聖路加国際病院緩和ケア科
敦賀　健吉	北海道大学医学研究科麻酔・周術期医学分野
冨安　志郎	長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム
中川　貴之	京都大学薬学研究科生体機能解析学分野
中西　真理	在宅看護研究センター LLP 日本在宅看護システム
成田　　年	星薬科大学薬品毒性学教室
西岡　弘晶	名古屋記念病院総合内科
能勢　誠一	長崎大学病院薬剤部
浜野　　淳	大和クリニック
林　　章敏	聖路加国際病院緩和ケア科
林　ゑり子	藤沢湘南台病院看護部
久永　貴之	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
久原　　幸	手稲渓仁会病院がん治療管理センター緩和ケア室・緩和ケアチーム
尾藤　誠司	NHO 東京医療センター教育研修部/臨床疫学研究室
廣岡　佳代	聖路加看護大学看護実践開発研究センター
府川美沙子	北里大学病院薬剤部
北條美能留	長崎大学病院麻酔科・緩和ケアチーム
細川　豊史	京都府立医科大学麻酔科
細谷　　治	城西大学薬学部薬剤学講座
本田　晶子	聖路加看護大学看護実践開発研究センター
前堀　直美	株式会社レーベンプラン　レモン薬局三方原店
松坂　　俊	手稲渓仁会病院総合内科/感染症科・緩和ケアチーム
松田　陽一	大阪大学大学院医学系研究科麻酔・集中治療医学講座
松本　直子	聖路加看護大学図書館
松本　禎久	国立がん研究センター東病院緩和医療科・精神腫瘍科

三浦　里織	慶應義塾大学病院看護部
村上　敏史	国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科
村田　寛明	長崎大学医学部麻酔学教室
森脇　俊和	筑波大学大学院消化器内科〔外部委員〕
八戸　すず	順天堂大学がん治療センター緩和ケアチーム
山口　敬介	順天堂大学医学部麻酔科ペインクリニック講座
山口　　崇	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
山本　　亮	佐久総合病院総合診療科・緩和ケアチーム
温泉川真由	国立がん研究センター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部
余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科
龍　　恵美	長崎大学病院薬剤部・緩和ケアチーム
渡邊　紘章	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
渡邉　眞理	神奈川県立がんセンター地域医療連携室

【評価委員】

飯野　京子	国立看護大学校成人看護学
加藤　裕久	昭和大学薬学部医薬品情報学教室〔外部委員〕
川越　正平	あおぞら診療所
木澤　義之	筑波大学大学院人間総合科学研究科
下山　直人	国立がん研究センター東病院緩和医療科・精神腫瘍科
茶谷　正史	大阪労災病院放射線科〔外部委員〕
恒藤　　暁	大阪大学大学院医学系研究科緩和医療学
中島　康雄	聖マリアンナ医科大学放射線医学教室〔外部委員〕
中山　健夫	京都大学健康情報学〔外部委員〕
奈良林　至	埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター緩和医療科
向山　雄人	癌研有明病院緩和ケア科
村川　和重	兵庫医科大学疼痛制御科学・ペインクリニック部

（五十音順）

2. 2014 年版の作成過程

本ガイドラインは，日本緩和医療学会の「緩和医療ガイドライン委員会 がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WPG」（以下，委員会）が，2010 年版に新規薬剤の追加や新しい知見の反映を行って修正した。

推奨の変更はなかったため，新たにデルファイ法や外部評価は行わなかった。

1 概　要

日本緩和医療学会において委員会を組織し，ガイドラインの作成のための手順を作成した。次に，各委員から新規に追加すべき薬剤，項目，修正すべき問題点を収集し，改訂すべき点を集約した。続いて，執筆者が分担して，系統的文献検索と該当文献の収集を行い，基準を満たす論文を抽出し，臨床疑問に対する追記，修正を行い原案を作成した。原案は，ステアリング委員で修正，執筆者による修正を繰り返して最終版を作成した。

2 臨床疑問の設定

2010 年版の臨床疑問を用いた。

3 系統的文献検索

文献検索は，2010 年の方法を踏襲し，検索期間は 2000 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日とした。2010 年版に掲載した検索式を使用し，2008 年から期間を延長して検索と文献収集を行った。ただし，新規に追加した薬剤が含まれる臨床疑問については，2010 年版の検索式に新規の薬剤名を追加し，2000 年から 2012 年まで期間を拡大して検索を行った。文献のソースおよび適格基準などは，2010 年版の方法を使用した。文献検索の対象とした期間については，項目ごとに設定した（P277，Ⅳ-2 文献の検索式参照）。

4 ガイドライン

参考資料として，2010 年版で使用したガイドラインに加えて，以下のものを使用した。

- EAPC ガイドライン（2012）

  Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al；European Palliative Care Research Collaborative（EPCRC）；European Association for Palliative Care（EAPC）. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain：evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012；13：e58-68

- ESMO ガイドライン（2012）

  Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al；ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain：ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012；23（Suppl 7）：vii139-54

- 日本ペインクリニック学会ガイドライン（2011）

  神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン（日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ 編），東京，真興交易医書出版部，2011

5 妥当性の検証

（1）委員会による修正

本ガイドラインは，2010 年版の改訂版であることをふまえ，ステアリング委員（13 名）がデルファイ委員を兼ねることとし，推奨の変更が生じた場合にのみデルファイを行うことを予定した。

各執筆者による第 1 稿をステアリング委員会で評価，修正し，その結果を反映させた第 2 稿をさらにステアリング委員会での評価と修正を行い，最終原稿を委員長（余宮きのみ）が適宜副委員長（森田達也）との検討のうえ集約した。その後，当学会理事会の承認を経て完成した。

鎮痛補助薬の項目において，推奨レベルおよびエビデンスレベルについて再検討したが，推奨を変更するまでには至らないと判断した。結果的に，推奨はすべて 2010 年版と変わらないため，デルファイ，および外部委員と AGREE ガイドラインによる評価は受けないこととした。

(2) 背景知識での関連学会の記載

背景知識のうち，薬物療法以外の痛み治療法に関しては，「放射線治療」，「経皮的椎体形成術（骨セメント）」，「神経ブロック」を，それぞれ，日本放射線腫瘍学会，日本インターベンショナルラジオロジー学会，日本ペインクリニック学会に依頼した。

6 緩和医療学会の承認

日本緩和医療学会において承認した。

7 ガイドライン作成者と利益相反

以下に 2014 年版のガイドライン作成者と利益相反を示す。

[利益相反開示事項]

日本緩和医療学会の利益相反に関する指針，細則，報告事項，Q&A については学会ホームページ（http://www.jspm.ne.jp/rieki）をご確認いただきたい。

[役員・委員等の利益相反開示事項（概要）]

1　報告対象企業等の職員，顧問職か
2　給与・報酬等　100 万円以上
3　講演料・原稿料・報酬等　50 万円以上
4　受託研究費（治験）等　200 万円以上
5　研究助成金（寄付金）等　200 万円以上
6　株式等持ち分　10％以上
7　専門的証言・助言等　100 万円以上
8　株式・出資金等持ち分　1,000 万円以上

[開示期間]

2012 年 4 月 1 日～2013 年 3 月 31 日

[緩和医療ガイドライン委員会]			利益相反
委員長	太田恵一朗	聖路加国際病院消化器センター/消化器・一般外科	該当なし
副委員長，担当委員	田中　桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科	該当なし
	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科	該当なし

[がん疼痛薬物療法ガイドライン改訂 WPG]			利益相反
WPG 員長	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科	該当なし
WPG 副員長	森田　達也	聖隷三方原病院緩和支持治療科	該当なし
WPG 員	安部　睦美	松江市立病院緩和ケア・ペインクリニック科	該当なし
	川村三希子	札幌市立大学看護学部	該当なし
	小山　　弘	国立病院機構京都医療センター総合内科〔外部委員〕	該当なし
	佐野　元彦	埼玉医科大学総合医療センター薬剤部	該当なし
	田中　桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科	該当なし

	冨安　志郎	医療法人光仁会西田病院麻酔科	該当なし
	久原　　幸	手稲渓仁会病院がん治療管理センター緩和ケア室/緩和ケアチーム	該当なし
	尾藤　誠司	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室〔外部委員〕	該当なし
	北條美能留	長崎大学病院麻酔科/緩和ケアチーム	該当なし
	山本　　亮	佐久総合病院佐久医療センター緩和ケア内科	該当なし
	龍　　恵美	長崎大学病院薬剤部/緩和ケアチーム	該当なし
執筆者	赤木　　徹	国立がん研究センター中央病院薬剤部	該当なし
	足立　誠司	鳥取市立病院総合診療科/地域医療総合支援センター	該当なし
	荒井　保典	聖マリアンナ医科大学放射線医学講座，日本インターベンショナルラジオロジー学会〔外部委員〕	該当なし
	新幡　智子	筑波大学大学院人間総合科学研究科看護科学専攻	該当なし
	有賀　悦子	帝京大学医学部緩和医療学講座	該当なし
	池永　昌之	淀川キリスト教病院ホスピス・こどもホスピス病院ホスピス科	該当なし
	伊勢　雄也	日本医科大学付属病院薬剤部	該当なし
	井関　雅子	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座	講演料，原稿料，報酬等：久光製薬株式会社，ファイザー株式会社
	今井　堅吾	聖隷三方原病院ホスピス科	該当なし
	梅田　　恵	株式会社緩和ケアパートナーズ	該当なし
	大坂　　巌	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科	該当なし
	大澤　匡弘	名古屋市立大学大学院薬学研究科神経薬理学分野	該当なし
	小笠原利枝	横浜市立みなと赤十字病院看護部	該当なし
	岡本　禎晃	市立芦屋病院薬剤科	該当なし
	奥津　輝男	鶴巻温泉病院	該当なし
	加賀谷　肇	明治薬科大学臨床薬剤学教室	該当なし
	風間　郁子	筑波大学附属病院看護部	該当なし
	神谷　浩平	山形県立中央病院緩和医療科	該当なし
	木下　寛也	国立がん研究センター東病院緩和医療科	該当なし
	栗山　俊之	和歌山県立医科大学附属病院腫瘍センター緩和ケア部門	該当なし
	国分　秀也	北里大学病院薬剤部	該当なし
	小杉　寿文	佐賀県医療センター好生館緩和ケア科，日本ペインクリニック学会	該当なし
	小原　弘之	県立広島病院緩和ケア科	該当なし
	小宮　幸子	横浜市立大学附属病院薬剤部	該当なし
	佐藤　恭子	昭和大学病院リハビリテーション科	該当なし
	佐藤　哲観	弘前大学医学部附属病院麻酔科/緩和ケア診療室	該当なし
	四方　　哲	三重県立一志病院〔外部委員〕	該当なし
	篠原　明子	上青木中央醫院	該当なし
	志真　泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科	該当なし
	清水わか子	君津中央病院放射線治療科，日本放射線腫瘍学会	該当なし
	須賀　昭彦	静岡済生会総合病院緩和医療科	該当なし

	鈴木　　勉	星薬科大学薬品毒性学教室	受託研究費等：塩野義製薬株式会社，久光製薬株式会社 研究助成金等：昭和薬品化工株式会社
	鈴木　正寛	NTT 東日本関東病院緩和ケア科	該当なし
	髙瀬　久光	北陸大学臨床薬学教育センター	該当なし
	瀧川千鶴子	KKR 札幌医療センター緩和ケア科	受託研究費等：大鵬薬品工業株式会社
	田口奈津子	千葉大学医学部附属病院麻酔・疼痛・緩和医療科	該当なし
	田中　俊行	高崎総合医療センター外科/緩和医療科	該当なし
	田村　恵子	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻臨床看護学講座緩和ケア・老年看護学分野	該当なし
	長　　美鈴	聖路加国際病院緩和ケア科	該当なし
	坪田　信三	愛媛大学大学院医学系研究科麻酔・周術期学，日本ペインクリニック学会	該当なし
	中川　貴之	京都大学医学部附属病院薬剤部	該当なし
	永倉　久泰	KKR 札幌医療センター放射線科，日本放射線腫瘍学会	該当なし
	中山祐紀子	越川病院看護部	該当なし
	長櫓　　巧	愛媛大学大学院医学系研究科麻酔・周術期学，日本ペインクリニック学会	該当なし
	成田　　年	星薬科大学薬理学教室	研究助成金等：日産化学工業株式会社
	西岡　弘晶	神戸市立医療センター中央市民病院総合診療科	該当なし
	野村　基雄	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部	該当なし
	浜野　　淳	筑波大学医学医療系総合診療グループ・緩和ケアチーム	該当なし
	林　　章敏	聖路加国際病院緩和ケア科	講演料，原稿料，報酬等：協和発酵キリン株式会社
	林　ゑり子	藤沢湘南台病院看護部	該当なし
	久永　貴之	筑波メディカルセンター病院緩和医療科	該当なし
	平川奈緒美	佐賀大学医学部麻酔・蘇生学，日本ペインクリニック学会	該当なし
	廣岡　佳代	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科看護システムマネジメント学	該当なし
	細谷　　治	城西大学薬学部薬剤学研究室	該当なし
	細矢　美紀	国立がん研究センターがん対策情報センターがん医療支援研究部教育研修室	該当なし
	松田　陽一	大阪大学大学院医学系研究科麻酔・集中治療医学講座	該当なし
	松本　禎久	国立がん研究センター東病院緩和医療科	該当なし
	八戸　すず	順天堂大学医学部附属順天堂医院緩和医療学研究室	該当なし
	安田俊太郎	国立がん研究センター中央病院薬剤部	該当なし
	山口　敬介	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座	該当なし
	渡邊　紘章	小牧市民病院緩和ケア科	該当なし

（五十音順）

2 文献の検索式

1. 2010 年版の文献検索式

1 共通する疼痛治療

1 鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者

●鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？

［臨床疑問 1］（P129）
鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 2］（P130）
鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，アセトアミノフェンは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，36 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 2 件につき検討した。

#1. Cancer
#2. Pain
#3. Acetaminophen
Limits：1965/01/01 to 2008/12/31, Humans, English, Japanese,
Meta-analysis/Randomized controlled trial

［臨床疑問 3］（P131）
鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，NSAIDs は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，90 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 4 件につき検討した。

#1. Cancer
#2. Pain
#3. NSAIDs
Limits：1965/01/01 to 2008/12/31, Humans, English, Japanese,
Meta-analysis/Randomized controlled trial

［臨床疑問 4］（P132）
鎮痛薬が投与されていない軽度の痛みのあるがん患者に対して，ある非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs・アセトアミノフェン）は，他の非オピオイド鎮痛薬に比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，113 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 5 件につき検討した。

#1. Cancer
#2. Pain
#3. NSAIDs OR Acetaminophen OR Coxibs
Limits：1965/01/01 to 2008/12/31, Humans, English, Japanese,
Meta-analysis/Randomized controlled trial

[臨床疑問 5]　(P134)
痛みで NSAIDs を投与されているがん患者において，プロスタグランジン製剤，プロトンポンプ阻害薬，H_2 受容体拮抗薬は，プラセボに比較して胃潰瘍の発生を予防するか？

系統的文献検索を新たには行わなかった。消化性潰瘍診療ガイドライン（2009 年）を用いて検討を行った。

2　非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者

●非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，有効な治療は何か？

[臨床疑問 6]　(P139)
非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

[臨床疑問 7]　(P139)
非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，オピオイドは，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，584 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，ペンタゾシン，ブプレノルフィンに関するものを除き，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 2 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR oxycodone OR fentanyl OR codeine OR opioid
#4. #1 AND #2 AND #3
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

[臨床疑問 8]　(P141)
非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない，または，中等度以上の痛みのあるがん患者に対して，あるオピオイドは，他のオピオイドに比較して痛みを緩和するか，副作用が少ないか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，584 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，ペンタゾシン，ブプレノルフィンに関するものを除き，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 15 件につき検討した。系統的レビューに含まれる重複する論文はなかった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR oxycodone OR fentanyl OR codeine OR opioid

#4.　#1 AND #2 AND #3
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 9］　(P146)
オピオイドの製剤や投与方法により，鎮痛効果や副作用に差があるか？

9-1　(P146)
モルヒネの速放性製剤は，徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？
9-2　(P146)
モルヒネのある徐放性製剤は，他の徐放性製剤に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？
9-3　(P146)
モルヒネの 24 時間徐放性製剤の朝 1 回投与は，夜 1 回投与に比較して，痛みを緩和するか，副作用が少ないか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，584 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 2 件につき検討した。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2.　pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3.　morphine OR oxycodone OR fentanyl OR codeine OR opioid
#4.　#1 AND #2 AND #3
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 10］　(P149)
オピオイドを開始する時に，制吐薬を投与することは，投与しないことに比較して悪心・嘔吐を減少させるか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，26 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献を検索したが，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2.　pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3.　morphine OR oxycodone OR fentanyl OR codeine OR opioid
#4.　Metclopramide OR prochlorperazine OR diphenhydramine OR haloperidol OR promethazine OR Steroid OR Risperidone OR Domperidone
#5.　#1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 11］　(P150)
オピオイドを開始する時に，下剤を投与することは，投与しないことに比較して便秘を減少させるか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，19 件が該当した。hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献を検索したが，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour

＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR oxycodone OR fentanyl OR codeine OR opioid
#4. laxative OR preventive
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

［臨床疑問 12］（P151）
非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られないがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬を中止せずにオピオイドを開始することは，非オピオイド鎮痛薬を中止してオピオイドを開始することに比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，55 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 4 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR oxycodone OR fentanyl OR codeine OR opioid
#4. sparing effect OR addition
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

3　オピオイドが投与されている患者

❶オピオイドが投与されている患者で，持続痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？

［臨床疑問 13］（P157）
持続痛のある患者において，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 14］（P158）
オピオイドで鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，非オピオイド鎮痛薬をオピオイドと併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？

新たに文献検索は行わなかった。臨床疑問 12（P151）を参照した。P37，Ⅱ-3 WHO 方式がん疼痛治療法の項参照。

［臨床疑問 15］（P159）
オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者において，定期投与量の増量は痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，97 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献を検索したが，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour

＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. dose titration OR titrated OR escalation OR elevation OR increment
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 16］（P160）
あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドへの変更（オピオイドスイッチング）や，他のオピオイドの追加は痛みを緩和するか？

16-1（P160）
あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドに変更することは，痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，25 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 4 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. switching OR substitution OR rotation
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

16-2（P160）
あるオピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，他のオピオイドを追加することは，痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，194 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 1 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. addition OR additive OR combi＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 17］（P162）
あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは，痛みを緩和するか？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，4件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす2件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. switching OR substitution OR rotation
#5. parenteral OR intravenous OR subcutaneous
#6. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

［臨床疑問 18］（P164）
オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとケタミンの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？

系統的レビューが存在したため，系統的文献検索を新たには行わなかった。系統的レビューのなかの引用文献から，適格基準を満たす5件につき検討した。

［臨床疑問 19］（P165）
オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない患者において，オピオイドとコルチコステロイドの併用は，オピオイド単独に比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，20件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす3件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. steroids
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

❷オピオイドが投与されている患者で，突出痛が緩和されていない場合，有効な治療は何か？

［臨床疑問 20］（P170）
突出痛のある患者において，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 21］（P171）
突出痛のある患者において，オピオイドのレスキュー薬は，プラセボに比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，62件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす6件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊［tiab］OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR remifentanil OR oxycodone OR codeine OR dihydrocodeine OR pentazocine OR buprenorphine OR tramadol OR opioid OR opiate OR opioids OR opiates
#4. breakthrough OR episodic OR transient OR transitory OR incident OR flare
#5. rescue OR as-needed OR supplemental OR breakthrough
#6. research design［mh］OR clinical trials［mh］OR comparative study［pt］OR placebos［mh］OR multicenter study［pt］OR clinical trial［pt］OR random＊［tiab］OR placebo＊［tiab］OR clinical trial＊［tiab］OR controlled clinical trial［pt］OR randomized controlled trial［pt］OR practice guideline［pt］OR feasibility studies［mh］OR clinical protocols［mh］OR single blind＊［tiab］
#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6
Limits：human, English, Japanese

［臨床疑問 22］（P175）
定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のあるがん患者において，オピオイドの定期投与量の増量・投与間隔の短縮は，増量・投与間隔の短縮をしない場合に比較して，痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，14 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 2 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊［tiab］OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR remifentanil OR oxycodone OR codeine OR dihydrocodeine OR pentazocine OR buprenorphine OR tramadol OR opioid OR opiate OR opioids OR opiates
#4. “end of dose” OR night OR “bed time”
#5. research design［mh］OR clinical trials［mh］OR comparative study［pt］OR placebos［mh］OR multicenter study［pt］OR clinical trial［pt］OR random＊［tiab］OR placebo＊［tiab］OR clinical trial＊［tiab］OR controlled clinical trial［pt］OR randomized controlled trial［pt］OR practice guideline［pt］OR feasibility studies［mh］OR clinical protocols［mh］OR single blind＊［tiab］
#6. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
Limits：human, English, Japanese

［臨床疑問 23］（P177）
レスキュー薬の投与で鎮痛効果が不十分な突出痛のある患者において，オピオイドの定期投与量の増量は，増量しない場合に比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，18 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 1 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊［tiab］OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR remifentanil OR oxycodone OR codeine OR dihydrocodeine OR pentazocine OR buprenorphine OR tramadol OR opioid OR opiate OR opioids OR opiates
#4. breakthrough OR episodic OR transient OR transitory OR incident OR flare
#5. “dose up” OR “base up” OR “increase dose” OR titration
#6. research design［mh］OR clinical trials［mh］OR comparative study［pt］OR placebos［mh］OR multicenter study［pt］OR clinical trial［pt］OR random＊［tiab］OR placebo＊［tiab］OR clinical trial＊［tiab］OR controlled clinical trial［pt］OR randomized controlled trial［pt］OR practice guideline［pt］OR

feasibility studies［mh］OR clinical protocols［mh］OR single blind＊［tiab］
#7.　#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6
Limits：human, English, Japanese

［臨床疑問 24］（P178）
突出痛のある患者において，オピオイドに非オピオイド鎮痛薬を併用することは，併用しない場合に比較して痛みを緩和するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，28 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。あわせて，臨床疑問 12 を参照した。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊［tiab］OR metastas＊
#2.　pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3.　breakthrough OR episodic OR transient OR transitory OR incident OR flare
#4.　“non steroid anti inflammatory drug” OR nsaid OR nsaids OR acetaminophen
#5.　research design［mh］OR clinical trials［mh］OR comparative study［pt］OR placebos［mh］OR multicenter study［pt］OR clinical trial［pt］OR random＊［tiab］OR placebo＊［tiab］OR clinical trial＊［tiab］OR controlled clinical trial［pt］OR randomized controlled trial［pt］OR practice guideline［pt］OR feasibility studies［mh］OR clinical protocols［mh］OR single blind＊［tiab］
#6.　#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
Limits：human, English, Japanese

2　オピオイドによる副作用

1　悪心・嘔吐

●オピオイドが投与された患者において，悪心・嘔吐が発現した時に有効な治療は何か？

［臨床疑問 25］（P182）
オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 26］（P183）
オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，制吐薬は，プラセボに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，176 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 11 件について検討した。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2.　pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3.　morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4.　antiemetic ORlevomepromazine OR haloperidol OR metoclopramide OR domperidone OR prochlorperazine OR ondansetron OR dexamethasone OR serotonin antagonists OR nausea OR vomiting OR emesis OR emetics
#5.　#1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,

clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

[臨床疑問 27]　(P186)
オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，185 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 4 件について検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. opioid switching OR opioid rotation OR dexamethasone OR nausea OR vomiting OR emesis OR emetics
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

[臨床疑問 28]　(P187)
オピオイドが投与され，悪心・嘔吐が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して悪心・嘔吐を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，32 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 1 件について検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. opioid OR opiate
#4. switch OR switching OR rotate OR rotation OR substitute OR substitution
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

2　便　秘

●オピオイドが投与された患者において，便秘が発現した時に有効な治療は何か？

[臨床疑問 29]　(P191)
オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

[臨床疑問 30]　(P192)
オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，下剤は，プラセボに比較して便秘を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，71 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 5 件

につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. constipation OR sodium picosulfate OR lactulose OR senna OR laxante
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 31］（P194）
オピオイドが投与され，便秘が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して便秘を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，93 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 5 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR codeine OR opioid
#4. opioid switching OR opioid rotation OR constipation OR bowel dysfunction OR laxante
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

3　眠　気

●オピオイドが投与された患者において，眠気が発現した時に有効な治療は何か？

［臨床疑問 32］（P197）
オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 33］（P198）
オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，精神刺激薬，コリンエステラーゼ阻害薬，カフェインは，プラセボに比較して眠気を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，19 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 6 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. drowsiness OR drowsy OR sleepiness OR sleepy OR somnolence OR somnolent OR narcosis OR seda-

tion OR sedated
#4. methylphenidate OR donepezil OR modafinil OR pemoline OR caffeine OR "central nervous system stimulants" OR rotat＊OR switch＊OR substitut＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 34］（P200）
オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，19 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 5 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. drowsiness OR drowsy OR sleepiness OR sleepy OR somnolence OR somnolent OR narcosis OR sedation OR sedated
#4. methylphenidate OR donepezil OR modafinil OR pemoline OR caffeine OR "central nervous system stimulants" OR rotat＊OR switch＊OR substitut＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 35］（P202）
オピオイドが投与され，眠気が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較して眠気を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，19 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 1 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. drowsiness OR drowsy OR sleepiness OR sleepy OR somnolence OR somnolent OR narcosis OR sedation OR sedated
#4. methylphenidate OR donepezil OR modafinil OR pemoline OR caffeine OR "central nervous system stimulants" OR rotat＊OR switch＊OR substitut＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

4　せん妄

●オピオイドが投与された患者において，せん妄が発現した時に有効な治療は何か？

［臨床疑問 36］（P205）
オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，行うべき評価は何か？

文献検索は行わなかった。

[臨床疑問 37]　(P206)
オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，抗精神病薬は，プラセボに比較してせん妄を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，8 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 5 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. delirium OR "cognitive impairment" OR "cognitive disorder" OR "cognitive dysfunction" OR cognitive OR confusion＊OR hallucination＊OR delusion＊OR delirious OR agitat＊OR delirious OR "consciousness disorders" OR disorient＊OR dysorient＊
#4. haloperidol OR risperidone OR aripiprazole OR chlorpromazine OR fluphenazine OR olanzapine OR perospirone OR perphenazine OR pimozide OR quetiapine OR sulpiride OR thioridazine OR trifluoperazine OR zotepine OR tiapride OR levomepromazine OR droperidol OR neurolept＊OR "dopamine antagonists" OR rotat＊OR switch＊OR substitut＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

[臨床疑問 38]　(P208)
オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの変更（オピオイドスイッチング）は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，8 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 7 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. delirium OR "cognitive impairment" OR "cognitive disorder" OR "cognitive dysfunction" OR cognitive OR confusion＊OR hallucination＊OR delusion＊OR delirious OR agitat＊OR delirious OR "consciousness disorders" OR disorient＊OR dysorient＊
#4. haloperidol OR risperidone OR aripiprazole OR chlorpromazine OR fluphenazine OR olanzapine OR perospirone OR perphenazine OR pimozide OR quetiapine OR sulpiride OR thioridazine OR trifluoperazine OR zotepine OR tiapride OR levomepromazine OR droperidol OR neurolept＊OR "dopamine antagonists" OR rotat＊OR switch＊OR substitut＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

[臨床疑問 39]　(P210)
オピオイドが投与され，せん妄が発現した患者に対して，オピオイドの投与経路の変更は，変更しないことに比較してせん妄を改善するか？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，8 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 1 件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. delirium OR "cognitive impairment" OR "cognitive disorder" OR "cognitive dysfunction" OR cognitive OR confusion＊OR hallucination＊OR delusion＊OR delirious OR agitat＊OR delirious OR "consciousness disorders" OR disorient＊OR dysorient＊
#4. haloperidol OR risperidone OR aripiprazole OR chlorpromazine OR fluphenazine OR olanzapine OR perospirone OR perphenazine OR pimozide OR quetiapine OR sulpiride OR thioridazine OR trifluoperazine OR zotepine OR tiapride OR levomepromazine OR droperidol OR neurolept＊OR "dopamine antagonists" OR rotat＊OR switch＊OR substitut＊
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

3　がん疼痛マネジメントにおける患者教育

●がん疼痛マネジメントを受けている患者に，疼痛マネジメントについて教育を行うことは有効か？

［臨床疑問 40］（P212）
がん疼痛マネジメントについて患者に教育を行うことで，痛みは緩和するか？

［臨床疑問 41］（P216）
がん疼痛マネジメントについての教育は，どのように行うべきか？

文献データベース Ovid MEDLINE（1950～），Ovid CINAHL（1950～），医学中央雑誌 WEB 版（1983～）を用いた。文献検索の対象と検索日は，Ovid MEDLINE は 1950 年以降～2007 年 3 月 17 日（検索日 2007 年 4 月 17 日），Ovid CINAHL は 1982～2007 年 4 月 23 日（検索日 2007 年 4 月 23 日），医学中央雑誌 WEB 版は 1983～2007 年（検索日 2007 年 4 月 23 日）とした。検索語は，「がん」に関連する語は［cancer，malignant，neoplasms，neoplasia，tumor，tumour，癌，がん，腫瘍］，「疼痛」は［pain，疼痛，痛み］，「患者教育」は［education，intervention，advocate，coaching，needsassessment，program，focus group，knowledge，encouragement，information，management，support，follow up，guidance，教育，介入，アドボケート，患者の権利擁護，コーチング，指導，需要評価，ニーズアセスメント，プログラム，自助グループ，サポートグループ，フォーカスグループ，知識，情報，フォローアップ，ガイダンス］を選択した。検索項目はタイトル，抄録，件名標目（シソーラスの用語）とした。さらに Ovid MEDLINE，Ovid CINAHL は，Rochester 大学図書館による検索フィルターを参考に，ランダム化比較試験，メタアナリシスの絞込みを行った。さらに hand search を追加し，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす 11 件につき検討した。

4　特定の病態による痛みに対する治療

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？

［臨床疑問 42］（P221）
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？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 43］（P222）
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，47件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす4件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neopas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊（humans［mh］）
#2. neuropathic pain
#3. opioid
#4. randomized controlled trial［pt］OR randomized［tiab］OR placebo［tiab］OR（clinical trials as topic［mesh：noexp］）OR（controlled clinical trial［pt］）OR randomly［tiab］OR trial［ti］
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese

［臨床疑問44］（P224）
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？

＜ガバペンチン＞
以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，25件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす5件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neopas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. gabapentin
#4. randomized controlled trial［pt］OR randomized［tiab］OR placebo［tiab］OR（clinical trials as topic［mesh：noexp］）OR（controlled clinical trial［pt］）OR randomly［tiab］OR trial［ti］
#5. humans［mh］
#6. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese

＜ガバペンチン以外の抗てんかん薬＞
以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，19件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす4件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neopas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. opioid
#4. anticonvulsant
#5. randomized controlled trial［pt］OR randomized［tiab］OR placebo［tiab］OR（clinical trials as topic［mesh：noexp］）OR（controlled clinical trial［pt］）OR randomly［tiab］OR trial［ti］
#6. humans［mh］
#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese

＜抗不整脈薬＞
以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，30件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす5件

につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neopas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. opioid
#4. lolal anesthetic agents
#5. randomized controlled trial［pt］OR randomized［tiab］OR placebo［tiab］OR（clinical trials as topic［mesh：noexp］）OR（controlled clinical trial［pt］）OR randomly［tiab］OR trial［ti］
#6. humans［mh］
#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese

＜抗うつ薬＞
以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，9件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす2件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neopas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. opioid
#4. antidepressants
#5. randomized controlled trial［pt］OR randomized［tiab］OR placebo［tiab］OR（clinical trials as topic［mesh：noexp］）OR（controlled clinical trial［pt］）OR randomly［tiab］OR trial［ti］
#6. humans［mh］
#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese

［臨床疑問45］（P230）
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，86件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす1件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neopas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. randomized controlled trial［pt］OR randomized［tiab］OR placebo［tiab］OR（clinical trials as topic［mesh：noexp］）OR（controlled clinical trial［pt］）OR randomly［tiab］OR trial［ti］
#4. humans［mh］
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese

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？

[臨床疑問 46]　(P235)
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？

文献検索は行わなかった。

[臨床疑問 47]　(P236)
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，51 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2.　pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3.　opioid OR morphine OR fentanyl OR oxycodone
#4.　bone pain OR bone metastasis
#5.　#1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

[臨床疑問 48]　(P236)
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？

系統的文献検索は行わず Cochrane Library から該当するタイトル 1 件を選択した。

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？

[臨床疑問 49]　(P240)
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？

文献検索は行わなかった。

[臨床疑問 50]　(P240)
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，340 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1.　neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2.　pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］

#3. opioid OR morphine OR fentanyl OR oxycodone
#4. abdominal OR epigastrium OR middle OR upper abdomen OR pancreas cancer
#5. anesthesia OR medication
#6. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

［臨床疑問 51］（P241）
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，340 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 2 件であった。系統的レビューに含まれる重複する論文は除いた。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. opioid OR morphine OR fentanyl OR oxycodone
#4. abdominal OR epigastrium OR middle OR upper abdomen OR pancreas cancer
#5. anesthesia OR medication
#6. nerve block
#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #7
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

4　胸部の痛み

●胸部の痛みに対する有効な治療は何か？

［臨床疑問 52］（P245）
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？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 53］（P245）
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，239 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. opioid OR morphine OR fentanyl OR ocycodone
#4. chest OR thoracic OR back OR mamma OR esophagus OR mediastinum
#5. anesthesia OR medication
#6. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled

clinical trial

[臨床疑問 54]　(P246)
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，239 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. chest OR thoracic OR back OR mamma OR esophagus OR mediastinum
#4. opioid OR morphine OR fentanyl OR ocycodone
#5. anesthesia OR medication
#6. block OR cordotomy OR ablation
#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4
#8. #1 AND #2 AND #4 AND #5
#9. #1 AND #2 AND #3 AND #6
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

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？

[臨床疑問 55]　(P249)
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？

文献検索は行わなかった。

[臨床疑問 56]　(P250)
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，301 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. block OR anesthesia
#4. rectal OR pelvis OR pelvic OR perineal OR perineum OR anal OR anus OR perianal OR genital OR genitalia OR urogenital OR lumbosacral OR sacral OR coccygeal OR saddle
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled
clinical trial

[臨床疑問 57]　(P250)
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，301件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす1件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. block OR anesthesia
#4. rectal OR pelvis OR pelvic OR perineal OR perineum OR anal OR anus OR perianal OR genital OR genitalia OR urogenital OR lumbosacral OR sacral OR coccygeal OR saddle
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

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？

［臨床疑問58］（P254）
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？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問59］（P255）
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，3件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは0件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. psoas syndrome OR malignant psoas syndrome
#4. #1 AND #2 AND #3
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

［臨床疑問60］（P256）
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，3件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは0件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊

#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. psoas syndrome OR malignant psoas syndrome
#4. #1 AND #2 AND #3
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

［臨床疑問 61］（P257）
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，3 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas＊［tiab］OR cancer＊［tiab］OR carcinoma＊［tiab］OR tumour＊［tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma＊［tiab］OR leukemi＊［tiab］OR leukaemi＊［tiab］OR lymphoma＊［tiab］OR malignan＊［tiab］OR oncolog＊［tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain＊［tiab］OR nocicept＊［tiab］OR neuropath＊［tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. psoas syndrome OR malignant psoas syndrome
#4. #1 AND #2 AND #3
Limits：1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese,
clinicaltrial/Meta-analysis/Randomized controlled trial/Controlled clinical trial

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？

［臨床疑問 62］（P259）
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？

文献検索は行わなかった。

［臨床疑問 63］（P259）
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？

以下の検索式で PUBMED を検索したところ，16 件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Library の該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たすものは 0 件であった。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas［＊tiab］OR cancer［＊tiab］OR carcinoma［＊tiab］OR tumour［＊tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma［＊tiab］OR leukemi［＊tiab］OR leukaemi［＊tiab］OR lymphoma［＊tiab］OR malignan［＊tiab］OR oncolog［＊tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain［＊tiab］OR nocicept［＊tiab］OR neuropath［＊tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR opioid OR opiate OR pentazocine OR buprenorphine OR tramadol OR codeine
#4. Intestinal obstruction OR（(bowel OR intestine OR gastrointestinal OR colon OR colorectal OR retrosigmoid）AND（obstruct OR blockage)）
#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4
Limits：Publication Date from 1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese, All Adult：19＋years

［臨床疑問 64］（P260）
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，12件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす3件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas［＊tiab］OR cancer［＊tiab］OR carcinoma［＊tiab］OR tumour［＊tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma［＊tiab］OR leukemi［＊tiab］OR leukaemi［＊tiab］OR lymphoma［＊tiab］OR malignan［＊tiab］OR oncolog［＊tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain［＊tiab］OR nocicept［＊tiab］OR neuropath［＊tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. somatostatin OR octreotide
#4. scopolamine butylbromide”OR“hyoscinebutylbromide”OR“Butylscopolammonium Bromide”
#5. Intestinal obstruction OR（(bowel OR intestine OR gastrointestinal OR colon OR colorectal OR retrosigmoid）AND（obstruct OR blockage)）
#6. #1 AND #2 AND #5 AND（#3 OR #4）
Limits：Publication Date from 1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese, All Adult：19＋years

［臨床疑問65］（P261）
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？

以下の検索式でPUBMEDを検索したところ，12件が該当した。これに加えて，hand search，Cochrane Libraryの該当項目，既存のガイドラインなどの引用文献のうち，臨床疑問に関連し，適格基準を満たす3件につき検討した。

#1. neoplasms［mesh：exp］OR neoplas［＊tiab］OR cancer［＊tiab］OR carcinoma［＊tiab］OR tumour［＊tiab］OR tumor［tiab］OR tumors［tiab］OR adenocarcinoma［＊tiab］OR leukemi［＊tiab］OR leukaemi［＊tiab］OR lymphoma［＊tiab］OR malignan［＊tiab］OR oncolog［＊tiab］OR metastati＊OR metastas＊
#2. pain［＊tiab］OR nocicept［＊tiab］OR neuropath［＊tiab］OR analgesi＊［tiab］OR pain［mesh：exp］OR analgesics［mesh：exp］OR analgesia［mesh：noexp］
#3. morphine OR fentanyl OR oxycodone OR opioid OR opiate OR pentazocine OR buprenorphine OR tramadol OR codeine
#4. Adrenal Cortex Hormones OR（17-ketosteroids OR androstenedione OR androsterone OR（estrone next sulphate）OR etiocholanolone OR prasterone OR dehydroepiandrosterone OR hydroxycorticosteroids OR（11 next hydroxycorticosteroid）OR 17-hydrocorticosteroids OR deoxycorticosterone OR deoxycorticosterone OR pregnenolone OR corticosteroids OR hydrocortisone OR budesonide OR prednisolone OR methylprednisolone OR efcortesol OR hydrocortisone OR（solu next cortex）OR budesonide OR entocort＊OR budenofalk OR（deltacortril next enteric）OR equllenin OR 18-hydroxycorticosterone OR aldosterone OR corticosterone OR hydrocortisone OR hydrocortisone OR tetrahydrocortisol OR tetrahydrocortisol OR cortisone OR cortodoxone）
#5. Intestinal obstruction OR（(bowel OR intestine OR gastrointestinal OR colon OR colorectal OR retrosigmoid）AND（obstruct OR blockage)）
#6. #1 AND #2 AND #4 AND #5
Limits：Publication Date from 1995/01/01 to 2008/07/31, Humans, English, Japanese, All Adult：19＋years

（篠原明子，有賀悦子）

2. 2014年版の検索式

2010年版の検索式を用いて，2008年から2012年12月まで期間を延長して検索を行った。ただし，新規に追加した薬剤が含まれる臨床疑問については，2010年版の検索式に新規の薬剤名を追加し，2000年から2012年12月まで期間を拡大して各執筆者が検索を行うこととした。詳細の検索結果は記載しない。

（余宮きのみ，森田達也）

3 今後の検討課題

1. 2010年版での今後の検討課題

以下の案件については2010年版のガイドラインの作成過程において，議論したが収束できなかったためか，取り上げられたが十分な議論を行う時間がなかったため，次回の改訂の際に再度検討することとした。「背景知識」では，用語の統一に関するいくつかの議論が不十分であり，今後，日本ペインクリニック学会などの関連学会とも協力したうえで用語の整理を行う必要がある。「推奨」では，詳細を具体的に記載できなかった項目で，エビデンスが不十分であったため，これらの領域の臨床研究を推進する必要がある。

1 2010年版のガイドラインでは，対応しなかったことについて

- いわゆるトータルペインとしての痛みの評価や対応を検討すること
- 患者・家族との痛みに関するコミュニケーションについて事項を検討すること
- 緩和ケアを担当する医師と，がんの治療にあたる医師など緩和ケアを専門としない医師，看護師，薬剤師などの連携やチーム医療についての項目を検討すること
- 特に在宅医療での疼痛治療について検討すること
- ダイジェスト版などより簡便な普及版を作成すること
- 個々の薬剤の具体的な使用方法を詳細に，簡便に記載すること
- ガイドラインに基づく診療の質を評価する方法（clinical indicator）を作成すること
- 日本緩和医療学会の提示している他の事業で使用されている疼痛ガイドラインとの整合性について詳細な記載をすること
- 推奨の強さとエビデンスレベルの評価のプロセスの詳細を記載すること

2 背景知識，用語の定義について

- 「疼痛」と「痛み」の区別について詳細に検討すること
- 「がん疼痛」と「がん性疼痛」の区別について詳細に検討すること
- 「がん疼痛」の分類（「がんによる疼痛」や「がん自体による疼痛」の表記など）と，がん疼痛がどの範囲を指すのかについて詳細に検討を行うこと
- Oncology emergency の最も適切な日本語訳について詳細の検討を行うこと
- 突出痛のサブタイプの分類と，「随伴痛」，「体動時痛」の定義についてより詳細に検討すること
- 突出痛のうち，痛みの誘因のないもの（誘因のない突出痛，spontaneous pain）の日本語訳を詳細に検討すること
- End-of-dose failure の日本語訳として，「定時鎮痛薬の・定期鎮痛薬の」「切れ際の・切れ目の」「痛み・疼痛」の組み合わせのいずれが最も適切かを詳細に検討すること

- End-of-dose failure を突出痛として扱うべきか，持続痛として扱うべきかをさらに詳細に検討すること
- 臨時追加投与量の記載方法が，「臨時追加投与量（レスキュー・ドーズ）」，「レスキュー・ドーズ」などいずれが適切かについて詳細に検討すること
- 「蠕動痛」と「疝痛」の異同について詳細に検討すること
- 「痛みの包括的評価」といった場合に，精神的，社会的，スピリチュアルな苦痛の検討を含める点にまで言及するかを検討すること，および，「痛みの包括的評価」という表現を見直してより適切な表現に修正すること
- 痛みの性状の表現として，「灼けるような」，「ビーンと走るような」，「槍で突きぬかれるような」以外の表現について盛り込むこと
- 痛みを評価するための複数の尺度や方法のうちどの使用を推奨するかを明確に記載すること
- オピオイドの大量投与に伴って生じる痛覚過敏を含む症候群（paradoxical pain, opioid-induced neurotoxicity，opioid hyperalgesia など）の診断基準を明記すること
- 「疼痛治療」と「疼痛マネジメント」の定義について詳細を検討すること
- オピオイドローテーション，オピオイドの変更，opioid switching のいずれの用語が適切であるかを詳細に検討すること
- 「共通する疼痛治療」を便宜的に置いたことの妥当性を詳細に検討すること
- 悪性腸腰筋症候群を個別に扱う意義について詳細に検討すること
- 腎不全，透析患者に対するオピオイドの選択や使用方法を具体的に記載すること
- ブプレノルフィン，ペンタゾシンなど，本ガイドラインの推奨で触れなかったオピオイドについての詳細を記載すること

3 今後の検討や，新たな研究の必要なこと

- 非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）を効果不十分なため変更する時の，具体的な NSAIDs の種類と，変更回数について記載すること
- オピオイド未投与の患者に，フェンタニル貼付剤を投与する対象や適応などについて記載すること
- オピオイドを開始する時に，下剤を併用し便秘を予防するより具体的な方法について記載すること
- オピオイドを開始する時に，制吐薬を併用し悪心・嘔吐を予防するより具体的な方法について記載すること
- オピオイドで適切な鎮痛効果が得られない時，オピオイドとコルチコステロイドが有効である，患者の特性，病態，痛みの性状，特徴について詳細を記載すること
- 定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）のある患者に対して，どのような治療を行うか，より具体的に記載すること
- オピオイドを開始後に，悪心・嘔吐がある患者に対して，想定される病態に応じて制吐薬を投与することは，一律に同一の制吐薬を投与することと比較して，悪心・嘔吐を改善するかを検討すること
- 便秘の定義について詳細に検討し，操作的な定義を記載すること

- オピオイドを開始後に，せん妄がある患者に対して，抗精神病薬を投与することの推奨度を検討すること
- 神経障害性疼痛に対して，鎮痛補助薬を投与することの推奨度を検討すること
- 神経障害性疼痛に対して，鎮痛補助薬が有効である，患者の特性，病態，痛みの性状，特徴を記載すること
- 神経障害性疼痛に対して，鎮痛補助薬を投与後に，効果不十分であった場合に，鎮痛補助薬を変更，増量，併用することの臨床的妥当性を記載すること・消化管閉塞による痛みのある患者に対して，NSAIDs が有効であるかを記載すること

2. 2014 年版での新たな検討課題

1 今回のガイドラインでは，対応しなかったことについて

- 無作為化比較試験で効果なしと報告された，ケタミンの鎮痛補助薬としての推奨について詳細な検討を行うこと

（余宮きのみ，森田達也）

4 海外他機関による疼痛ガイドラインの抜粋

本ガイドラインでは，がん疼痛に関して，学会またはそれに準じる組織が作成・承認している英文のガイドラインをガイドラインプールとした（P312，ガイドラインプール・リスト参照）。

そのなかから，作成プロセスの方法論が述べられており，臨床的に有意義と思われる8編を選択し，それらの記載のうち薬物療法に関連する基本的な部分（特に推奨レベルが記載された部分），臨床的に意義のあると思われる部分（他の専門家に相談するために知っておくべきことなど）を抜粋し適宜補足して，参考となるように以下に要約した。

1. 成人のがん疼痛：NCCNの臨床ガイドライン（Web, 2012）

- National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のパネルメンバーにより作成されたコンセンサス・レポートで，推奨カテゴリーはすべて［2A］である（推奨カテゴリーは［1，2A，2B，3］の4段階で，［2A］は「臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき，推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一している」とされる）。疼痛重症度による治療アルゴリズム（**図1**）を示している点，個別的な多様性を認めたうえで具体的な処方量や増量のタイミングなどを例示している点を特徴とする。疼痛治療（緩和ケア）が，がん患者の生存率に影響するというエビデンスが得られてきており，がん治療の治療効果を最大限に得るためにも痛みのコントロールは重要であると強調している。

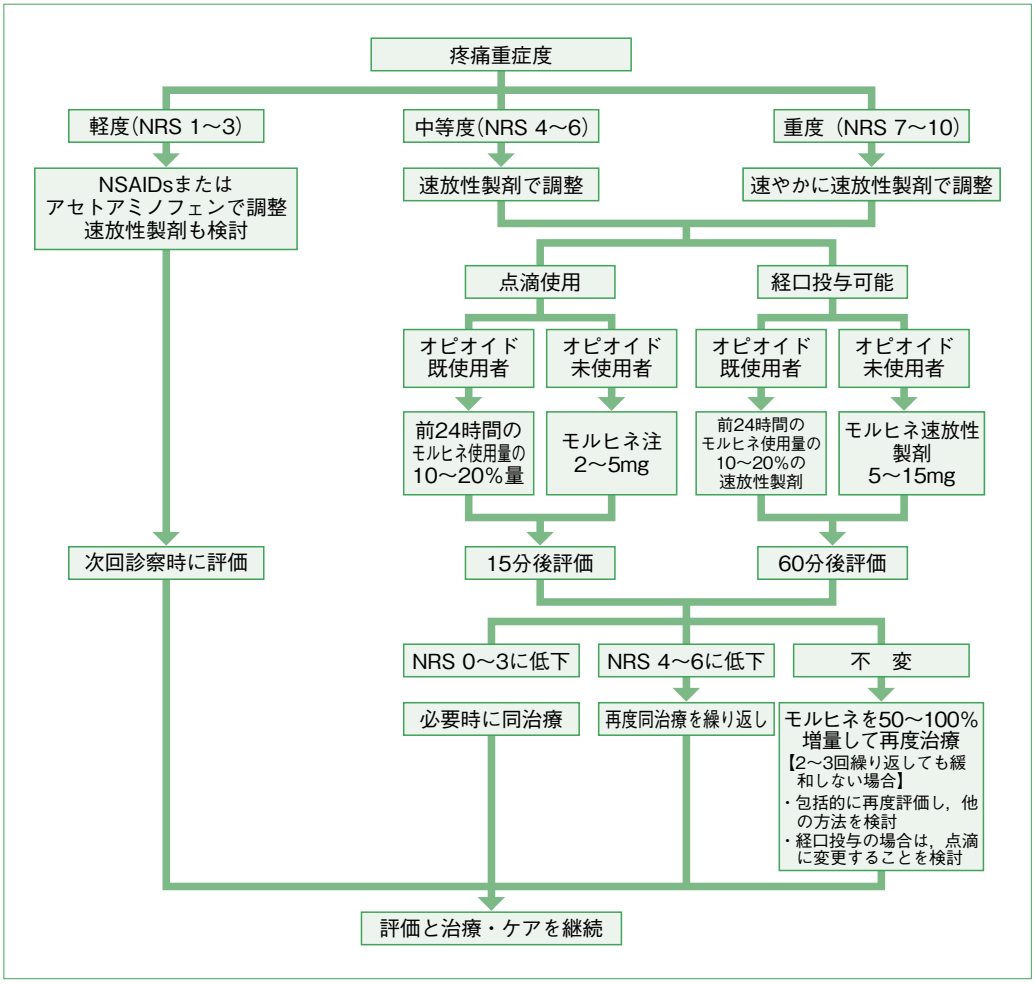
1）包括的評価

- 痛みの重症度をNRSなどを使用して評価する。さらに，痛みの部位，生活への支障，時間因子（発症時期，発症からの経過，持続痛か突出痛か），性状（電気が走るようなど），増悪因子と軽快因子，併存症状，現在の疼痛治療とその効果などを評価する。

2）NSAIDsとアセトアミノフェン

- 患者が効果を実感する薬剤のいずれかを使用する。一般には，イブプロフェン400 mg/回，4回/日（最大3,200 mg/日），または，アセトアミノフェン650 mgを4時間毎または1,000 mgを6時間毎（最大4,000 mg/日）を使用する。肝機能障害の懸念からオピオイドとの合剤は推奨されず，FDAの最近の推奨は3,000 mg/日以下となっている。選択的COX-2阻害薬は，血小板機能に影響がなく，消化管の影響も少ないが，腎機能障害を軽減することは示されていない。

図１　疼痛重症度とオピオイド使用の有無による治療アルゴリズム



〔NCCN ガイドラインより改変〕

3）オピオイド

- 非オピオイド鎮痛薬を上限量使用時，または NRS 4 以上の時，オピオイドを開始する。突出痛（体動時痛を含む），定時服用前の疼痛増悪の時などに，経口レスキュー薬として 1 日量の 10～20%量の速放性製剤を必要時 1 時間以上あけて服用し，直近 24 時間の使用量をもとに至適量を決定して増量する。増量の速さは重症度により異なる（**図 1**）。
- トラマドールの推奨量は，50～100 mg/回，4 回/日（最大 400 mg/日）だが，最大用量を用いた場合でもその鎮痛効果はモルヒネなどの強オピオイドよりは弱いことに留意が必要である。
- オピオイドスイッチングの際，疼痛コントロールが良好だった場合は交差耐性が不完全である可能性を考慮して計算上等力価の換算量より 25～50%減量し，コントロール不良だった場合は 25%増量，または同等量で開始する。ブプレノルフィン，ペンタゾシンは推奨されない。
- フェンタニル貼付剤の使用は，痛みが不安定な場合は推奨されない。増量は 2～3

日の定常状態後のレスキュー薬の使用量をもとに決定する。オピオイドスイッチングの際は，個人差が大きいので適宜調整が必要である。

- フェンタニル粘膜吸収剤によるレスキュー薬は，他のオピオイドとの換算比はなく，常に最少量から開始することが望ましい。
- メサドンの使用は，専門家への相談のもとに行うべきである。半減期が長く，個人差が大きいこと，モルヒネの投与量が増えると換算比が変わってくること，モルヒネからメサドンへの換算比をそのままメサドンからモルヒネへの換算比としては使用できないこと，QTc 延長の副作用があることなどに留意すべきである。

4）オピオイドの副作用対策

- オピオイドの副作用のうち便秘以外は一般に耐性が生じるが，副作用が継続し難治性の場合は，他の原因を除外したうえでオピオイドスイッチングを検討する。
- 便　秘：センナなどの大腸刺激薬を使用し，飲水・食物繊維の摂取や運動を促して便秘を予防する。他にマグネシウム剤，ビサコジル剤，ラクツロース，メトクロプラミドなどで治療する。
- 悪　心：オピオイド処方時には制吐薬（プロクロルペラジン，ハロペリドール，メトクロプラミドなど）を頓用処方し，いつでも使用できるようにする。
- せん妄：ハロペリドール（0.5～2 mg を 4～6 時間毎に経口/静注）またはその他の抗精神病薬（オランザピン 2.5～5 mg 経口/舌下，リスペリドン 0.25～0.5 mg 経口）で治療する。
- 呼吸抑制：意識障害が生じる場合，ナロキソン（生理食塩水で希釈し，0.04～0.08 mg を 30～60 秒毎に，症状が改善するまで繰り返す）で対応する。オピオイドの半減期はナロキソンの半減期より長いので注意する。10 分以内に 1 mg 使用しても意識が戻らない場合は別の原因を考える。
- 眠気・鎮静：カフェイン，メチルフェニデート，dextroamphetamine，モダフィニルなどの併用，オピオイドの減量，頻回分割投与などを試みる。

5）神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬

- 神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬としては，抗うつ薬と抗けいれん薬が第一選択である。
- 抗うつ薬：一般に，うつ病の治療の場合より比較的少量で効果があり効果出現も早い。オピオイドとの併用で，三環系抗うつ薬を低用量で開始し，抗コリン作用による副作用に注意しながら 3～5 日毎に増量する（例えばノルトリプチリン 10～25 mg を就寝前で開始し，50～150 mg まで増量する）。いくつかの抗うつ薬，特に SSRI は CYP2D6 の抑制により肝代謝の薬物の代謝に影響を与えることが明らかになっており，留意が必要な薬物相互作用も報告されている。
- 抗けいれん薬：オピオイドと併用で，ガバペンチン 100～300 mg 就寝前で開始し，3 日毎に 900～3,600 mg（分 2～3）まで増量するが，高齢者・腎不全症例では注意が必要である。プレガバリンでは150 mg（分3）より開始し，300 mg（分 3）まで増量する。
- コルチコステロイド：緊急性の高い激痛や骨・神経叢が障害されたことによる激

痛の場合に有用とされる。

6）病態による薬剤の選択

- 炎症に伴う痛みにはNSAIDsまたはコルチコステロイド，骨転移痛にはNSAIDs・放射線治療・神経ブロック・ビスホスホネート・感受性がある場合には内分泌療法や化学療法・コルチコステロイドなど，神経圧迫にはコルチコステロイド，神経障害性疼痛には抗うつ薬・抗けいれん薬を使用する。

7）薬物療法以外の対応

- 理学療法的なサポート（理学療法，日常生活動作のサポート，マッサージ，温寒刺激，鍼灸など），精神的なサポート（イメージ療法，リラクセーション，認知行動療法，スピリチュアルケアなど）を行う。
- 神経ブロックで鎮痛効果の可能性がある場合（膵臓がん，上部消化器がんの腹腔神経叢ブロックや，肋間神経ブロックなど）や，オピオイド治療で鎮痛効果を得るのが困難な場合，インターベンション治療を相談する。

2. がん疼痛に対するオピオイドの使用：エビデンスに基づいたEAPCの推奨（Lancet Oncol, 2012）

- European Palliative Care Research Collaborative（EPCRC）の専門家作業部会が，既存のEuropean Association for Palliative Care（EAPC）ガイドラインを他のガイドラインと比較して再検討し，システマティックレビューによるエビデンスレベルに従って作成した推奨文である。
- WHOステップ2のオピオイド：軽度から中等度の痛み，または，アセトアミノフェンやNSAIDsで十分除痛できない痛みに，ステップ2の経口オピオイドを追加することで，重篤な副作用もなく適切な除痛が得られる。コデインやトラマドールの代わりに，ステップ3のオピオイドを低用量で使用してもよい［弱い推奨］。
- WHOステップ3でのオピオイドの第一選択：経口のモルヒネ，オキシコドン，hydromorphone間に明らかな差はないので，中等度以上のがん疼痛に対し，いずれかを第一選択薬として使用する［弱い推奨］。
- メサドン：薬物動態は複雑で，半減期は長い。専門家のみが，中等度以上のがん疼痛に対し，ステップ3の第一選択薬あるいはその次の選択薬として使用する［弱い推奨］。
- ステップ3のオピオイドに追加するアセトアミノフェンやNSAIDsの役割：鎮痛効果を高めるため，あるいは鎮痛に必要なオピオイドの量を減らすため，ステップ3のオピオイドにNSAIDsを追加する。しかし，NSAIDsの使用は重大な副作用を伴うリスクがあるので，特に，高齢者や腎不全，肝不全，心不全の患者では使用を制限する。アセトアミノフェンは，NSAIDsより副作用が少ないことで，ステップ3のオピオイドと一緒に好んで使われるが，その有効性についての根拠は十分ではない［弱い推奨］。
- オピオイドスイッチング：ステップ3のオピオイドを使用しても，十分な鎮痛が

得られない，副作用が重篤で難治性である，またはその両方である患者では，他のオピオイドへ変更する［弱い推奨］。

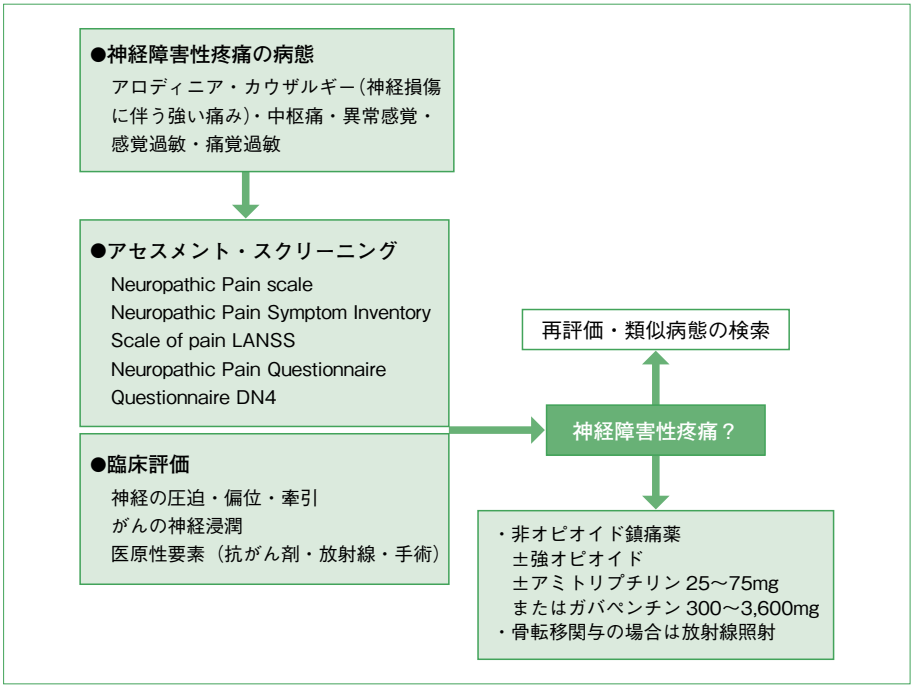
- オピオイドの投与経路：皮下投与は，簡便でありかつ効果的な方法で，経口投与や経皮投与（貼付剤）ができない患者の第一選択となる。持続静注は，皮下投与が禁忌の時（例えば，投与量が多い・末梢浮腫・凝固異常など），早急に疼痛コントロールが必要な時に使われる［強い推奨］。

  持続静注や持続皮下注は，経口投与や経皮投与で十分な鎮痛が得られない患者に使われる。自分でコントロールができる患者は，持続静注または持続皮下注による自己調節鎮痛法（PCA）を選択できる。直腸内投与は効果的であるが，不快で適切でないことも多いため第二選択とする。貼付剤は，嚥下困難な患者に経口オピオイドの代わりに，ステップ3で優先的に使われる。経口/非経口投与のオピオイド・非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛が得られない，あるいは副作用の強い患者に対して，オピオイドを局所麻酔あるいはクロニジンと併用して，硬膜外やクモ膜下へ投与することを検討する［弱い推奨］。
- オピオイドによる悪心と便秘，その他の副作用：オピオイドによる嘔吐のある患者に，抗ドーパミン薬（例えばハロペリドール）や複数の作用をもつ薬剤（例えばメトクロプラミド）を使用する［弱い推奨］。オピオイドによる便秘の管理あるいは予防として緩下薬を定期的に使用する。どの緩下薬が優れているかというエビデンスはない。難治性の便秘に対し，異なる作用の薬剤の併用は効果がある。通常の緩下薬で効果がない場合，methylnaltrexone の皮下投与を考慮する［強い推奨］。オピオイドによる鎮静の改善にはメチルフェニデートを使用することができるが，治療域が狭く注意が必要である。オピオイドによるせん妄，幻覚，ミオクローヌス，痛覚過敏のある患者では，減量やオピオイドスイッチングを考慮する［弱い推奨］。
- 突出痛：突出痛は，経口の速放性製剤，あるいはフェンタニルの口腔・鼻粘膜投与で対応できる。フェンタニルの口腔・鼻粘膜投与のレスキュー薬は，即効性があり効果持続時間も短いため経口の速放性製剤より好まれる［強い推奨］。速放性製剤は，突出痛が起こると予想される20～30分前に予防的に使用する［弱い推奨］。
- 神経障害性疼痛：神経障害性疼痛を伴うがん患者で，オピオイドの鎮痛効果が十分でない場合，鎮痛補助薬のアミトリプチリンあるいはガバペンチンの使用を考慮する［強い推奨］。オピオイドと併用すると，中枢神経系への副作用を引き起こすことがあるため，オピオイドや鎮痛補助薬の量に注意する［強い推奨］。
- 腎不全患者でのオピオイド：高度の腎機能障害の患者（eGFR＜30 mL/min）では，フェンタニルあるいはブプレノルフィンの経静脈投与もしくは皮下投与を第一選択とし，低用量から開始し，注意深く至適量を決めていく。代替として，短期間であればモルヒネの量や投与回数を減らして対応することもある［弱い推奨］。

3. がん疼痛のマネジメント：ESMO の臨床ガイドライン（Ann Oncol, 2012）

- European Society for Medical Oncology（ESMO）Guidelines working group が作成したがん疼痛に関するガイドラインである。2011 年版以降エビデンスレベルと推奨レベルが併記され，2012 年版では放射線治療や神経ブロックについて詳細に触れられている。
- American Society of Clinical Oncology（ASCO）で使用されているエビデンスレベル［Ⅰ～Ⅴに分類］と推奨レベル［A～D に分類］を用いている。
- 痛みの評価：痛みの強度と治療効果は適切な指標（VAS，VRS，NRS）を用いて定期的に評価する［V，D］。認知機能の障害された患者では，痛みに起因する表情，体動，発声などで代用する（専門家，パネルコンセンサス）。心理社会的苦痛の評価も行う［Ⅱ，B］。
- 痛みのマネジメント原則：痛みとそのマネジメントについて患者に十分な情報を提供し，疼痛治療に積極的に参加するよう奨励する［Ⅱ，B］。慢性痛にはレスキュー薬対応ではなく定時鎮痛薬を基本とする［V，D］。鎮痛薬の投与経路は経口を第一選択とする［Ⅳ，C］。突出痛には定時鎮痛薬に加えてレスキュー薬を処方する［V，D］。
- 痛みの管理：WHO 方式がん疼痛治療法の除痛ラダーに基づき痛みの程度に応じて鎮痛薬を選択する［Ⅱ，B］。
- 軽度の痛み：アセトアミノフェン・NSAIDs が有効である［Ⅰ，A］。両者は禁忌でなければ，痛みの程度によらず一定期間有効である［Ⅰ，A］。
- 軽度から中等度の痛み：弱オピオイド（コデイン，トラマドール，ジヒドロコデインなど）と非オピオイド鎮痛薬を併用する［Ⅲ，C］。弱オピオイドの代替薬として低用量の強オピオイドも考慮する［Ⅲ，C］。
- 中等度から高度の痛み：オピオイドの第一選択は経口モルヒネである［Ⅳ，D］。モルヒネの経口投与と静脈内投与での鎮痛力価は 1：2～1：3［Ⅱ，A］で，皮下投与も同様である［Ⅳ，C］。腎機能障害患者（CKD）においてはすべてのオピオイド使用に際し減量や投与間隔の延長を考慮する［Ⅳ，C］。慢性腎臓病 stage 4 または 5（eGFR＜30 mL/min）の患者において，フェンタニルとブプレノルフィンの貼付剤と注射剤は最も安全なオピオイドである［Ⅳ，C］。
- 増量スケジュール：短時間作用型のモルヒネを 4 時間毎に投与し，突出痛にはレスキュー薬を併用して調節する［Ⅳ，C］。レスキュー薬の総使用量を考慮のうえ，定期投与のモルヒネ徐放性製剤の至適量を調節する［Ⅳ，C］。
- 副作用の対処：緩下薬はオピオイドによる便秘の予防と管理に定期的に用いる［Ⅰ，A］。メトクロプラミドと抗ドーパミン薬はオピオイドに由来する悪心・嘔吐の治療に使用する［Ⅲ，B］。
- 突出痛：ベースの痛みがコントロールされている場合はオピオイド速放性製剤を用いる［Ⅰ，A］。体動時痛や嚥下時痛などが予想される突出痛には，20 分以上前にモルヒネの速放性製剤を経口投与する［Ⅱ，A］。経口モルヒネと比べ，静注オピオイド，バッカル・舌下・経鼻粘膜吸収型フェンタニルは効果発現が早い［Ⅰ，A］。

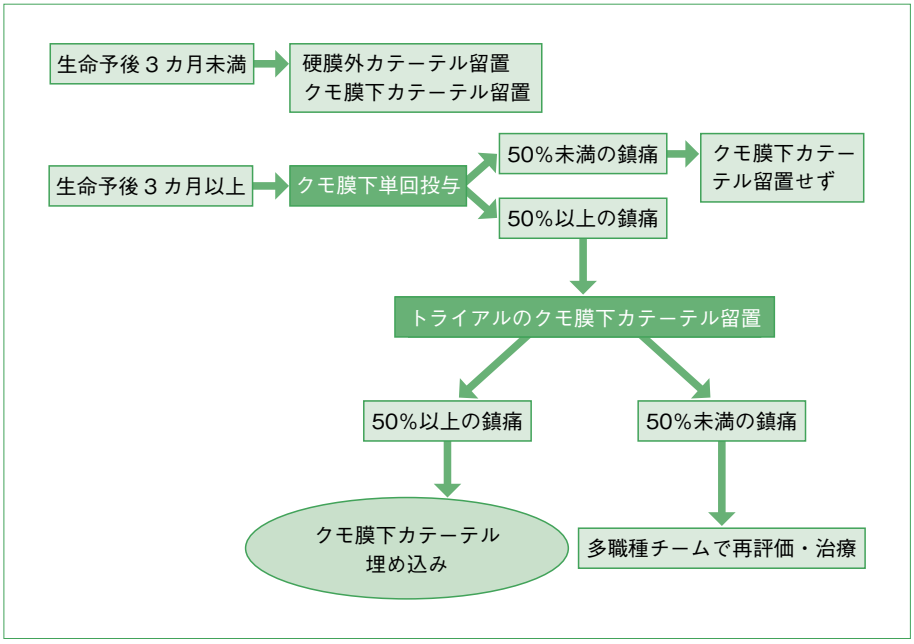
図２　神経障害性疼痛の評価と治療



〔ESMO ガイドラインより一部改変〕

- 骨痛の治療：痛みの有無にかかわらず骨転移の治療薬の選択肢としてビスホスホネートを考慮する［Ⅱ，B］。デノスマブ（抗 RANKL モノクローナル抗体）は固形がんの骨転移疾患に対して，痛みなどの骨関連事象発現を遅延できる治療薬としてビスホスホネートの代替となる［Ⅰ，A］。いずれの製剤もその投与前には歯科受診が必要である［Ⅲ，A］。
- 神経障害性疼痛：非オピオイド鎮痛薬とオピオイドを組み合わせ投与する［Ⅲ，B］。副作用に注意して三環系抗うつ薬または抗けいれん薬を投与する［Ⅰ，A］（**図 2**）。骨転移による神経障害性疼痛には 20 Gy 5 分割の放射線照射を考慮する［Ⅱ，B］。
- 放射線治療：すべての骨転移痛に 8 Gy 単回照射を考慮する［Ⅰ，A］。高用量・分割照射については適応を検討する［Ⅱ，B］。早期の診断・加療は転移性脊髄圧迫の経過に大きく影響する［Ⅰ，A］。転移性脊髄圧迫の治療は放射線照射単独とし，手術療法については適応を検討する［Ⅱ，B］。転移性脊髄圧迫への照射回数は少なくし［Ⅰ，A］，生命予後が長い場合は多分割照射も考慮する［Ⅲ，B］。転移性脊髄圧迫の治療にはコルチコステロイドを用いる［Ⅱ，A］。放射性同位元素治療は多発造骨性の骨転移の症例に選択される［Ⅱ，C］。
- 難治性疼痛への侵襲的治療：専門家に相談のうえ，脊髄鎮痛法（硬膜外鎮痛法，クモ膜下鎮痛法）の適応を考慮する［Ⅱ，B］（**図 3**）。腹腔神経叢ブロックは膵臓がんの痛みに有効で安全な手技であり，施行後 6 カ月間は標準鎮痛治療より有効である［Ⅱ，B］。

図３　難治性がん疼痛へのクモ膜下注入

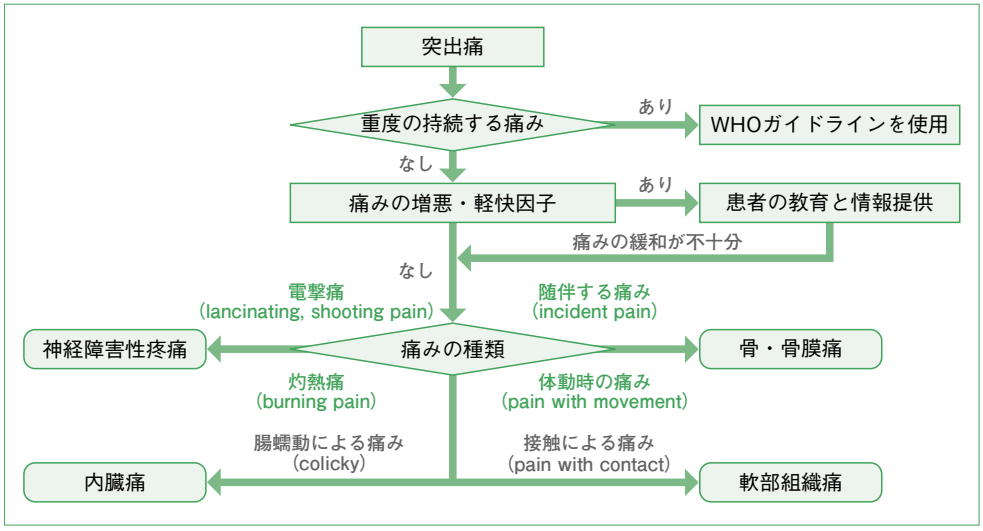


〔ESMO ガイドラインより一部改変〕

4. 経口モルヒネの副作用対策：エビデンスに基づいた EAPC のレポート（JCO, 2001）

- European Association for Palliative Care（EAPC）の専門家作業部会が作成したオピニオンレポートである。
- オピオイド使用時に副作用が出現した際は，他の原因との鑑別診断が重要である。①中枢神経性（脳転移，髄膜播種，脳血管障害，硬膜外出血），②代謝性（脱水，高カルシウム血症，低ナトリウム血症，腎不全，肝不全，低酸素血症），③敗血症/感染症，④消化管閉塞，⑤医原性（三環系抗うつ薬・ベンゾジアゼピン・抗菌薬・コルチコステロイド・NSAIDs などの薬剤性，化学療法，放射線治療）を除外診断する。
- 副作用の対応として，①オピオイドの減量，②副作用に対する対症療法の強化，③オピオイドスイッチング，④投与経路の変更，を検討する。
- ①のオピオイドの減量に関しては，疼痛緩和が良好で副作用が軽度から中等度の場合は，20～50%の減量を検討する。それ以外の場合は，痛みの原因に対する化学療法・放射線治療，神経ブロック，非オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬の併用により，減量が可能か検討する。
- ②の副作用に対する対症療法の強化としては，以下のように，個々の症状に対応する。
- 悪心・嘔吐（経口モルヒネ服用者の 15～30%で生じる）は，メトクロプラミド，ハロペリドール，プロクロルペラジン，ジメンヒドリナート，オンダンセトロンなどが推奨される。モルヒネの皮下投与への変更で悪心・嘔吐が減少する場合が

図 4　突出痛の評価アルゴリズム



〔EAPC ガイドラインより一部改変〕

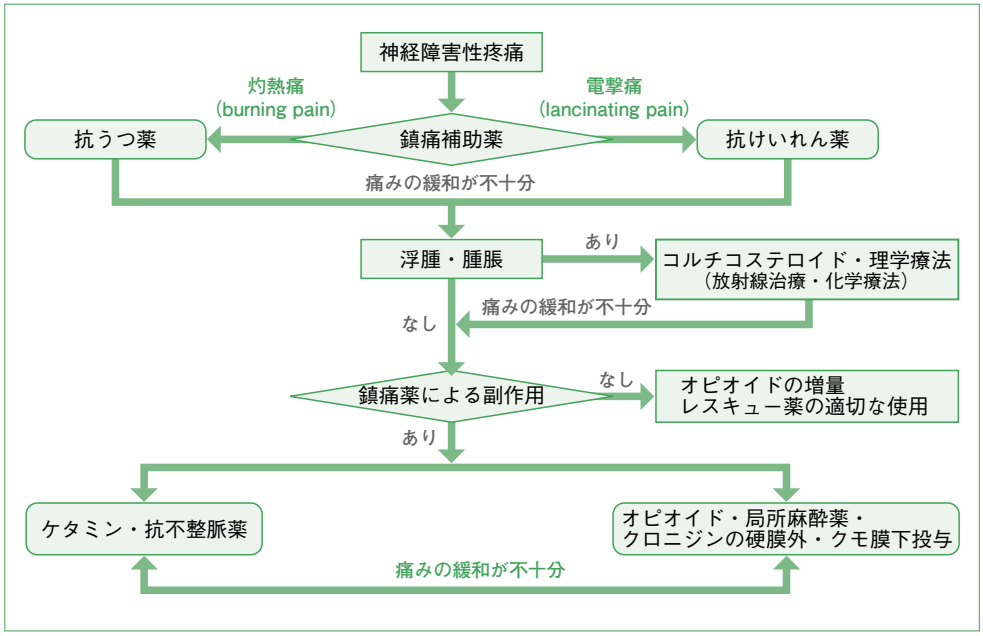
ある。

- 便秘（経口モルヒネ服用者の 40～70％で生じる）は，代謝性疾患（糖尿病，高カルシウム血症，低ナトリウム血症，尿毒症，甲状腺機能低下症），脱水，高齢，活動量の低下，食物繊維摂取の低下，利尿薬などの薬剤で増悪する。センナ，ビサコジル，ラクツロースの投与が推奨される。
- 眠気（経口モルヒネ服用者の 20～60％で生じ，用量依存性である）は，皮下投与への変更やオピオイドスイッチングで改善する場合がある。
- 軽度の認知障害（オピオイドの開始時・増量時に生じやすく，用量依存性である）は，ハロペリドールが治療薬として推奨されるが，オピオイドスイッチングで改善する可能性がある。

5. 突出痛：EAPC のコンセンサスレポート（Cancer, 2002）

- European Association for Palliative Care（EAPC）の専門家作業部会が作成したコンセンサスレポートである。
- 突出痛はオピオイドを含む鎮痛薬を使用しても 40～80％の高頻度に出現する。
- 突出痛では，痛みの強さ，頻度，持続時間，性質，増悪因子や軽快因子を正確に評価する必要がある。突出痛の治療には，背景にある痛みの状態に応じて分類する**図 4** の評価アルゴリズムが有用である。
- 突出痛の治療では，①オピオイドの量や投与スケジュールの見直し，②鎮痛補助薬の併用，③定期投与の増量や投与間隔の短縮，④レスキュー薬の調整，⑤活動方法の見直しを検討する。
- 原因に対する治療として，ホルモン療法，化学療法，放射線治療，外科治療，コルセットを検討する。

図５　神経障害性疼痛の治療アルゴリズム



〔EAPC ガイドラインより一部改変〕

- 神経障害性疼痛の薬物療法には，**図５**の治療アルゴリズムが提唱されている。痛みの性質では特定の薬剤の効果は予測できないことが示唆されているが，アルゴリズムでは便宜的に，「灼熱痛」（burning pain）には抗うつ薬，「電撃痛」（lancinating pain）には抗けいれん薬と示されている。その他，病態や副作用により，NSAIDs，アセトアミノフェン，コルチコステロイド，オピオイドを使用し，ビスホスホネート，ケタミン，抗不整脈薬などを組み合わせる。
- 経口投与の場合，効果が最大になるのは投与後概ね 60 分であるため，突発的に発症し持続しない痛みの治療には不適である。皮下投与は，静脈内投与より効果発現が遅い。

6. がん疼痛におけるモルヒネと代替オピオイド：EAPC の推奨（BJC, 2001）

- European Association for Palliative Care（EAPC）が作成した，モルヒネに関する推奨である（[A]：質のよい１つ以上の無作為化比較試験に基づく。[B]：よくデザインされた臨床研究に基づく。[C]：専門家委員会の報告や意見，またはエキスパートの臨床経験に基づく）。
- 中等度から重度のがん疼痛に対する第一選択はモルヒネであり［C］，最適な投与経路は経口で，徐放性製剤（維持用）と速放性製剤（レスキュー薬）の２種類が必要である［C］。
- 最も簡便な至適量の調整法は，４時間毎にモルヒネ速放性製剤を経口投与し，疼痛時にも同量を経口投与する方法である。レスキュー薬は１時間あけて必要時何

度でも経口投与し，毎日，必要量を調整していく［C］。就寝前に2倍量経口投与するのは，夜間の突出痛を防ぐ簡便で有効な方法である［C］。

- 徐放性製剤服用時刻の前に痛みが増悪する場合は，徐放性製剤を増量する。種々のモルヒネ徐放性製剤があるが，持続時間や鎮痛効果に優劣の差はない［A］。徐放性製剤で安定した鎮痛効果が得られていても，突出痛に対してレスキュー薬が必要である［A］。
- 経口投与が困難な場合は，代替経路として皮下投与に変更する。筋肉内投与は推奨されない［C］。静脈内投与が推奨されるのは，静脈カテーテルが留置されている場合，全身性浮腫がある場合，持続皮下注により発赤・痛み・膿瘍が生じた場合，凝固異常がある場合，末梢循環不全の場合である［C］。口腔粘膜下，舌下，吸入でのモルヒネ投与は推奨されない［B］。
- 経口投与と皮下投与の鎮痛力価の比は，1：2〜1：3である（モルヒネ経口投与20〜30 mgがモルヒネ皮下投与10 mgに相当する）［C］。経口投与と静脈内投与の鎮痛力価の比も，1：2〜1：3である［A］。
- 経口モルヒネ使用時に副作用のため十分な鎮痛効果が得られない場合は，オピオイドの変更や投与経路の変更を検討する［B］。オキシコドンは経口モルヒネの代替薬として有用である［A］。フェンタニル貼付剤は，必要量が安定している場合には，モルヒネの代替薬として有用である［B］。
- これらモルヒネ代替薬の適切な使用にもかかわらず副作用が強く鎮痛効果が得られない場合は，神経ブロックなどを検討する［B］。

7. がん疼痛のマネジメント：ESMOの臨床的推奨（Ann Oncol, 2007）

- European Society for Medical Oncology Guidelines（ESMO）working groupが作成したがん疼痛に関する推奨報告である。
- 頻　度：進行がん患者の80％以上で，主に腫瘍の直接浸潤による痛みを生じる。痛みはがんの進行度の指標にもなるので重要である。がん患者の痛みの20％はがん治療に起因するものである。
- 増量スケジュール：疼痛時に，1日量の10％までの量をレスキュー薬として使用する。1日4回以上必要なら，定時徐放性製剤の増量を検討する。
- 副作用の対処：鎮痛補助薬，神経ブロック，放射線治療を併用してオピオイドを減量し，オピオイドスイッチング・投与経路の変更や，制吐薬などの対症療法を行う。オピオイド過量による副作用症状が重症化した場合はナロキソンを使用する。
- 放射線治療：特に骨転移痛・神経圧迫・脳転移による痛みに有効である。
- 外科治療：特に骨折時や管腔臓器の閉塞時の痛みに有効である。
- 難治性の痛みの治療：神経障害性疼痛はオピオイドの効果が不十分な場合が多く，鎮痛補助薬の併用が必要である。オピオイド・非オピオイド鎮痛薬に，抗うつ薬，抗精神病薬・抗けいれん薬を組み合わせる。神経圧迫にはコルチコステロイドを，骨転移痛にはビスホスホネートを使用する。痛みが緩和されない患者には，ケタミンや神経ブロックなどが有効な時があり，終末期には鎮静が必要な場合がある。

8. 肺がんの緩和ケア：エビデンスに基づいたACCPの臨床ガイドライン（Chest, 2007）

- American College of Chest Physicians（ACCP）作成の文献レビューによる推奨で，肺がん患者を対象としている（エビデンスの質により，強い推奨［1A～1C］，弱い推奨［2A～2C］の6段階に分類されている）。
- 軽度から中等度の痛みには，禁忌でなければアセトアミノフェンまたはNSAIDsを開始し，重度な場合・増悪する場合はオピオイドを開始する［1B］。鎮痛薬のみで鎮痛困難な場合，三環系抗うつ薬・抗けいれん薬などの鎮痛補助薬の併用で鎮痛効果が上がる［1C］。
- 簡便で安価なので経口投与を優先するが，経口困難な場合は坐剤・貼付剤を使用する。筋肉内投与は痛みがあり吸収が不安定なので推奨されない［1C］。
- 便秘は一般的な副作用であり，予測して予防的に下剤を使用し，定期的に評価する［1B］。
- 可能な限り運動を促し，寝たきりを避ける［1B］。
- 筋緊張に関連する痛みの場合は，皮膚刺激（温寒刺激），鍼灸，心理的サポートの併用が推奨されるが，これらは薬物療法に取って代わるものではない［1C］。
- 疼痛緩和目的で放射線治療や化学療法を行うことを検討する［1B］。標準的な薬物療法で鎮痛困難な場合，麻酔科や緩和ケアの専門家に相談する［1C］。
- 骨転移痛に対しては，鎮痛目的の放射線治療を行い，ビスホスホネートを併用する［1A］。鎮痛困難な場合は，放射線医薬品（ストロンチウム）の使用を検討する［1B］。固定術の適応は，長管骨や荷重がかかる骨の転移で，4週以上の生存が見込まれ全身状態が良好な場合である［1C］。
- 脊髄圧迫の確定診断には，単純X線，骨シンチグラフィ，CTではなく全脊髄のT1強調MRIを撮ることが推奨される［1C］。

（小原弘之，鈴木正寛，田口奈津子，田中俊行，田中桂子）

ガイドラインプール・リスト

1）National Comprehensive Cancer Network（Version 1. 2012）：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult cancer pain.（NCCNガイドライン，2012）
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf
2）Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain：evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012；13：e58-68（EAPCガイドライン，2012）
3）Management of cancer pain：ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012；23（Suppl 7）：vii139-54（ESMOガイドライン，2012）
4）Strategies to manage the adverse effects of oral morphine：An evidence-based report. J Clin Oncol 2001；19：2542-54（EAPCガイドライン，2001a）
5）Episodic（breakthrough）pain：consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. Cancer 2002；94：832-

9（EAPC ガイドライン，2002）
6）Morphine and alternative opioids in cancer pain；the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001；84：587-93（EAPC ガイドライン，2001b）
7）Management of cancer pain：ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 2007；18（Suppl 2）：ii92-4（ESMO ガイドライン，2007）
8）Palliative care in lung cancer：ACCP evidence-based clinical practice guidelines（2nd edition）. Chest 2007；132（Suppl 3）：S368-403（ACCP ガイドライン，2007）
9）Acute pain management：Scientific evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2nd ed, 2005
http://www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/acutepain.pdf
10）SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. Minerva Anestesiol 2003；69：697-729
11）Practice guideline：Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer（update 2002）. Br J Cancer 2003；89（Suppl 1）：S67-72
12）Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life：a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008；148：141-6
13）Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care：recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage 2002；23：239-55
14）Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol 2008；26：3879-85

索 引

（**太字**は主要ページ）

◆和文◆

あ

アセトアミノフェン　**76**, 130, 132
　――, 1 日最大量　77
　――, 静注液　77
　――による肝細胞壊死　77
　――の副作用　77
アドヒアランス　93
アブストラル　**46**
アマンタジン　81, 229
アミオダロン　64
アミトリプチリン　79, **80**, 226, 231, 255
アモキサピン　79
アラキドン酸代謝経路　74
アルコール　66, 69
アロディニア　20, 53
　――の定義　13
アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）　65
アンペック　**45**
亜鉛華軟膏　61
悪性腸腰筋症候群　**27**, 221, **253**
　――による痛み，筋弛緩薬　256
　――による痛み，神経ブロック　257
　――による痛み，非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）　255

い

イーフェン　**46**
イトラコナゾール　64
イフェンプロジル　81, 229
イブプロフェン　65, 152
イリジウム 192（Ir－192）　104
痛み　**18**
　――のパターン　23, **31**
　――の経過　**34**
　――の軽快因子　34
　――の神経学的分類　**18**
　――の性状　**34**
　――の増悪因子　34
　――の強さ　**32**
　――の定義　12
　――の伝達　20
　――の日常生活への影響　**31**
　――の部位　**34**
　――の臨床的症候群　25
痛みの評価　**31**
　――, 原因の評価　**29**
　――, 強さの評価　32
　――, 評価シート　36
痛みの包括的評価　**29**
　――の定義　13
痛み日記　94
依存症候群（dependence syndrome）　68
異所性神経活動　21
異常感覚　20
　――の定義　13
胃潰瘍　134

え

エビデンスレベル　**8**
　――の定義　12
エファビレンツ　64
エプタゾシン　**47**
会陰部の痛み　**248**
　――, 神経ブロック　250
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）　250

お

オキシコドン　42, **46**, **53**, 186
　――, 肝機能障害患者への使用　57
　――, 腎機能障害患者への使用　56
　――, 透析患者への使用　56
　――の最高血中濃度　53
　――の生体内利用率　53
　――の注意すべき相互作用　63
　――の薬物相互作用　64
オキシコンチン　**46**
オキシモルフォン　53
オキノーム　**46**, 66
オキファスト　**46**

オクトレオチド酢酸塩　79, 260
オピオイド　**42**, 139, 141
　――とケタミンの併用　164
　――とコルチコステロイドの併用　165
　――と抗うつ薬の併用　231
　――と抗けいれん薬の併用　231
　――と食事の影響　66
　――と非オピオイド鎮痛薬の併用　158, 178
　　――, 持続痛　158
　　――, 突出痛　178
　――による身体依存　72, 73
　――による精神依存　70, 72
　――による耐性　72, 73
　――による副作用　49, **57**, 60, **181**
　　――, ミオクローヌス　**62**
　　――, せん妄　**60**, 204
　　――, 悪心・嘔吐　**57**, 58, 149, **181**
　　――, 幻覚　**60**
　　――, 呼吸抑制　**60**
　　――, 口内乾燥　**61**
　　――, 瘙痒感　**61**
　　――, 対策（消化器系の）　**57**
　　――, 対策（消化器系以外の）　60
　　――, 痛覚過敏　**62**
　　――, 眠気　**60**, 196
　　――, 排尿障害　**62**
　　――, 便秘　**59**, 190
　――に対する患者の認識　89, 213
　――の１日投与量　49
　――の一覧　**44**
　――の開始　151
　――の換算表　50
　――の誤解　92, 213
　　――, 生存期間　92
　　――, 生命予後　92
　　――, 麻薬中毒　92
　――の選択　141, 145
　　――, オキシコドン　142
　　――, コデイン　141
　　――, フェンタニル　143
　　――, モルヒネ　142
　　――, 特殊な病態での　56
　――の代謝　52
　――の定義　14
　――の貼付剤　162
　――の投与経路　48
　　――, 経口投与　48, 162
　　――, 経皮投与　48
　　――, 硬膜外投与　62
　　――, 静脈内投与　48, 163, 202
　　――, 直腸内投与　48
　　――, 皮下投与　163, 202
　　――の変更　48, 187
　――の服薬指導　**93**
　――の薬物相互作用　**63**
オピオイドスイッチング　**49**, 160
　――, せん妄　208
　――, 悪心・嘔吐　186
　――, 眠気　200
　――, 便秘　194
　――の定義　14
　――の適応　49
オピオイド受容体　**42**, 44
　――, 呼吸抑制作用　43
　――, 催吐作用　43
　――, 消化管運動抑制作用　43
　――, 鎮咳作用　43
　――, 鎮痛作用　43
　――の構造　42
オピスタン　**47**
オプソ　**45**
オランザピン　**58**, 59, 60, 184, 207
オンコロジーエマージェンシー　25, 29
オンダンセトロン　61, 184
嘔吐中枢　57
悪心・嘔吐　**57**, 58, 149, **181**
　――, オピオイドスイッチング　186
　――, オピオイドの投与経路の変更　187
　――, 制吐薬（の使用）　183
　――の原因　182

か

カディアン　**45**, 66
カフェイン　198, 199
カルバマゼピン　226, 255
ガバペンチン　79, 80, **225**, 231, 255
ガンマナイフ　103
がん対策基本法　100
がん疼痛　**18**
　――の種類　20
　――の定義　13
がん疼痛アセスメント　98
がん疼痛マネジメント　37, **97**, 212, 216
　――, 患者教育　212, 216
　――の改善　98
　――の定義　13

がん疼痛治療　**37**
　――の目標　37
下行性抑制系　42
下肢伸展挙上テスト　27
下腸間膜動脈神経叢ブロック　**112**
化学療法
　――による神経障害性疼痛　**28**
化学療法誘発末梢神経障害　28
画像所見　30
　――による痛みの原因の評価　30
画像誘導放射線治療（IGRT）　103
開胸術　27
　――後疼痛症候群　**27**
外照射　103
改変防止製剤　55
顎骨壊死　83
肝機能障害　57
肝初回通過効果　48, 53
浣腸　59
感覚過敏　20
　――の定義　13
感覚鈍麻　16
　――の定義　12
感作　21
関連痛　18, 20
　――の定義　12
簡易痛み質問表（BPI）　165

き

拮抗作用　55
拮抗薬　55
共通する疼痛治療　**128**
　――の定義　15
胸部の痛み　**244**
　――, 神経ブロック　246
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）　245
強オピオイド　38, 140
強度変調放射線治療（IMRT）　103
局所麻酔薬　**80**
　――の作用機序　80
　――の副作用　81
金 198（Au-198）　104
筋力低下による痛み　30
　――, 原因の評価　30

く

クエチアピン　60, 207
クエン酸マグネシウム　193
クラリスロマイシン　64
クロナゼパム　62, **79**, 80, 226
クロルフェニラミンマレイン酸塩　58, 184
クロルプロマジン　184, 206
グリセリン　59
クモ膜下鎮痛法　**113**, 257
クモ膜下フェノールブロック　246

け

ケタミン　79, **81**, 229
　――とオピオイドの併用　164
けいれん　66
下剤　**59**, 150, 192, 194
経口腔粘膜投与　49
経口投与（鎮痛薬の）　39
経粘膜投与　171
経皮的椎体形成術　**116**
　――の手技　117
　――の成績　118
　――の適応　116

こ

コデイン　**47**, **51**
　――, 肝機能障害患者への使用　57
　――, 腎機能障害患者への使用　56
　――, 透析患者への使用　56
　――の最高血中濃度　51
　――の鎮咳作用　51
コバルト 60（Co-60）　104
コリンエステラーゼ阻害薬　199
コリン作動薬　62
コルチコステロイド　79, **82**, 224, **229**, 231
　――とオピオイドの併用　165
　――の作用機序　82
　――の副作用　82
　――外用剤　62
股関節有痛性屈曲固定　256
呼吸抑制（作用）　43, 63
口腔内保湿剤　61
口腔粘膜吸収剤　49, **54**, 171
交差耐性　49
抗うつ薬　**78**, 79, 224, **226**
　――の作用機序　78
　――の副作用　80
抗けいれん薬　79, **80**, **224**, 255
　――の作用機序　80
　――の副作用　80

抗コリン薬　60
抗ヒスタミン薬　**58**, 149, 184
抗凝固薬　64
抗精神病薬　60, 206
抗不整脈薬　79, **80**, 224, **228**
　―― の作用機序　80
　―― の副作用　81
高エネルギー放射線治療装置　103
高脂肪食摂取　66
高周波熱凝固　246
硬膜外鎮痛法　**114**, 257
硬膜外ブロック　246
合成オピオイド　54
合成ジフェニルヘプタン誘導体　54
骨セメント　**116**
骨関連事象　82
骨転移　82
　――, 脊髄圧迫のない　238
　―― による痛み　**234**
　　――, BMA　236
　　――, 体動時痛　177
　　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）236
骨盤内腫瘍　27
混合性疼痛　222

さ

サイアザイド系利尿薬　65
サイバーナイフ　103
サキナビル　64
サドルブロック　251
サリチル酸軟膏　61
作動薬　55
最高血中濃度到達時間（Tmax）　45, 66
催吐作用　43
在宅　87, 88, 95
在宅医療での（麻薬の）取り扱い　87
三環系抗うつ薬　**79**, **226**, 255
酸化マグネシウム　**59**, 151, 193

し

シクロスポリン　64
ジアゼパム　79, **82**, 256
ジギタリス　65
ジクロフェナク　65, 152
ジゴキシン　65
ジヒドロコデイン　**47**
ジフェンヒドラミン　58, 184
ジプロフィリン　58, 184
シプロフロキサシン　64
ジルチアゼム　64
視診
　―― による痛みの原因の評価　29
嗜癖　67
自律神経症状　69
持続硬膜外ブロック　257
持続痛　**23**, 31, 155, 158
　――, オピオイドと非オピオイド鎮痛薬の併用　158
　――, レスキュー薬　159
　――, 定期投与量の増量　159
　―― の定義　13
灼熱痛　20
　―― の定義　13
弱オピオイド　38, 140
除痛ラダー　39, **40**
徐放性製剤
　―― の定期投与　176
消化管運動抑制作用　43
消化管蠕動亢進薬　149, 184
消化管閉塞による痛み　**258**
　――, コルチコステロイド　261
　――, 消化管分泌抑制薬　260
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）259
消化性潰瘍　134
上下腹神経叢ブロック　**112**, 249, 251
上腹部の痛み　**239**
　――, 神経ブロック　241
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）240
触診　29
　―― による痛み原因の評価　29
心血管系の副作用　62
心理社会的な評価　35
身体依存　**69**
　―― の定義　14
　―― の薬理学的基盤　72
身体所見　29
　―― による痛み原因の評価　29
侵害受容性疼痛　18, 222
神経ブロック　**109**
　―― の禁忌　109
　―― の定義　15
　―― の適応　109
神経根ブロック　246, 257

神経障害性疼痛　18, **20**, **220**
　――, 鎮痛補助薬による治療　224
　――, 鎮痛補助薬の増量　230
　――, 鎮痛補助薬の併用　230
　――, 鎮痛補助薬の変更　230
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）　222
　――におけるモルヒネの精神依存　70
　――の機序　21
　――の診断アルゴリズム　22
　――の定義　12
　――の発生機序　21
浸透圧性下剤　59, 151, 192
　――と大腸刺激性下剤の併用　192
人工唾液　61
腎機能障害　56

す

ストロンチウム 89（Sr-89）　104
スプライスバリアント　42
スルホニル尿素薬　65
水酸化マグネシウム　193
推奨の強さ　**9**
　――の定義　12
膵臓がん　131, **239**
　――, 神経ブロック　241
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）　240
　――, 腹腔神経叢ブロック　241
随伴痛　**24**
　――の定義　13

せ

セイヨウオトギリソウ　66
セシウム 137（Cs-137）　104
セダペイン　**47**
セレコキシブ　65
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用　52
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬　79, 227
セロトニン拮抗薬　184
セント・ジョーンズ・ワート　66
センナ　59, 193
センノシド　59, 151, 193
せん妄　**60**, 204
　――, オピオイドの投与経路の変更　210
　――, オピオイドスイッチング　208
　――, 抗精神病薬（の使用）　206
　――の原因　205
制吐薬　149, 183
精神依存　**67**
　――の形成抑制　71
　――の定義　14
　――の薬理学的基盤　70
精神刺激薬　199
脊髄圧迫症候群　**26**, 221
疝痛　24
　――の定義　13
選択的 COX-2 阻害薬　133, 135
選択的セロトニン再取り込み阻害薬　64, 79, 227

そ

ソセゴン　**47**
ゾレドロン酸　79

た

タペンタ　**46**
タペンタドール　**46**, 55
　――, 徐放性経口製剤　55
　――の生体内利用率　55
　――の鎮痛作用　55
タペンタドール-*O*-グルクロニド　55
ダントロレンナトリウム　256
体外照射　103
体性痛　18, **19**
　――の機序　19
　――の定義　12
　――の特徴　19
体動時痛　24
　――の定義　13
耐性　49, **69**
　――の定義　14
　――の薬理学的基盤　72
大黄末　193
大腸がん　27, 131
大腸刺激性下剤　**59**, 151, 192
脱抑制　21

ち

チザニジン　256
チトクロム P450　51
地方厚生（支）局麻薬取締部　86
中枢神経症状　69
中枢神経抑制薬　64
中枢性感作　21

中枢性筋弛緩薬　79, **81**
　―― の作用機序　81
　―― の副作用　81
中毒（麻薬中毒）　67
中脳辺縁ドパミン神経系　70
調剤済麻薬廃棄届　85
直腸がん　27, **248**
　――, 神経ブロック　250
　――, 非オピオイド鎮痛薬・オピオイド（の使用）　250
鎮咳作用　43
鎮静　63
　―― 効果低下　55
　―― 耐性　72
鎮痛補助薬　38, **78**, 224
　―― の定義　14
　―― の投与方法　79
鎮痛薬　**38**
　――, 5 原則　39
　――, 経口投与　39
　―― の使用法　**38**
　―― の適量　40

つ

痛覚過敏　**20**, 53, 62
　―― の定義　12
痛覚鈍麻　20
　―― の定義　12

て

デキサメタゾン　79, **82**, 166, 255, 261
デキストロメトルファン　81, 229
デスメチルトラマドール　52
デノスマブ　79, **82**, 236, 237
デュロキセチン　79, **80**, 227
デュロテップ　**46**
デルファイ法　268
デルマトーム　30
低カルシウム血症　83
低血圧　63
低用量アスピリン　66, 75
定位放射線治療（SRT）　103
定型抗精神病薬　60, 206
　―― の定義　15
定時鎮痛薬　24, 25
定時鎮痛薬の切れ目の痛み　24, 25, 175
　――, 定期投与量の増量　175
　――, 投与間隔の短縮　175
　―― の定義　13
適切な鎮痛効果が得られない状態
　―― の定義　15
天井効果　40, 55
転移性腫瘍　116
電撃痛　20
　―― の定義　13

と

トラマール　**47**
トラマドール　42, **47**, **52**, 142
　―― によるけいれん発作　53
トリアゾール系抗真菌薬　64
ドネペジル　199
ドパミン　57
ドパミン D_2受容体　57
ドパミン受容体拮抗薬　149, 184
ドンペリドン　**58**, 149, 184
透析　56
頭頸部がん　132
突出痛　**23**, 31, 39, **169**, 178
　――, オピオイドと非オピオイド鎮痛薬の併用　178
　――, オピオイドの定期投与　177
　――, レスキュー薬　171, 177
　―― のサブタイプ　24
　―― の定義　13

な

ナロキソン　61
内照射　104
内臓神経ブロック　**111**
内臓痛　18, **19**
　―― の機序　19
　―― の定義　12
　―― の特徴　19

に

ニコチン　69
ニューキノロン系抗菌薬　65
乳がん　26, 104
乳房切除後疼痛症候群　**28**
尿閉　63

ね

眠気　60, 196
　――, オピオイドの投与経路の変更　202
　――, オピオイドスイッチング　200

——, カフェイン（の使用） 196
——, コリンエステラーゼ阻害薬（の使用） 198
——, 精神刺激薬（の使用） 198
—— の原因 197

の

ノルオキシコドン 53
ノルトリプチリン 79
ノルフェンタニル 54
ノルブプレノルフィン 55
脳転移 107
——, 放射線治療 107

は

ハロペリドール **58**, 60, 149, **184**, 206, 207
バクロフェン 79, 81, 256
バルビツール酸 69
—— 誘導体 64
バルプロ酸 **79**, 226, 255
パシーフ **45**, 66
パロキセチン 64, 79, **80**
肺がん 26
肺尖部腫瘍 26
半合成テバイン誘導体 53
晩期障害 28

ひ

ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体 82
ヒドロキシジン 184
ビサコジル 59, 194
ビスホスホネート **82**, 236
—— の作用機序 82
—— の副作用 82
ピーガード **45**, 66
ピコスルファート **59**, 151, 193, 194
非オピオイド鎮痛薬 38, **74**, 129, 139
—— とオピオイドの併用 158, 178
——, 持続痛 158
——, 突出痛 178
非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs） 65, **74**, 131, 132
—— によるアスピリン不耐（過敏）症 76
—— による胃腸障害 75
—— による血小板機能障害 76
—— による心血管障害 76
—— による腎機能障害 76
—— の作用機序 74
—— の注意すべき相互作用 65
—— の副作用 75
非定型抗精神病薬 58, **59**, 184, **207**
—— の定義 15
非密封小線源治療 104

ふ

フェニトイン 65, **79**, 226
フェニルピペリジン 54
フェノチアジン系抗精神病薬 64, 184
フェンタニル 42, **46**, **54**, 63, 143, 171
——, バッカル錠 **46**
——, 肝機能障害患者への使用 57
——, 口腔粘膜吸収剤 49, **54**, 171
——, 腎機能障害患者への使用 56
——, 舌下錠 **46**
——, 透析患者への使用 57
——, 粘膜吸収剤 171
—— の最高血中濃度 54
—— の生体内利用率 54
—— の注意すべき相互作用 63
—— の薬物相互作用 64
フェンタニル 3 日用 **46**
フェントス **46**
フルコナゾール 64
フルボキサミン 64, 79, 80
フルルビプロフェン 65
フレア現象 107
フレカイニド 228
ブチルスコポラミン臭化物 79, 260
ブチロフェノン系抗精神病薬 60
ブプレノルフィン **47**, 55, 64, 226
プレガバリン 79, **80**, **224**, 231
プレペノン **45**
プロクロルペラジン **58**, 149, 184
プロトンポンプ阻害薬 134
不対神経節ブロック 249, 251
婦人科がん 27
部分作動薬 55
服薬指導 **93**
——, オピオイドの使用方法 94
——, オピオイドの副作用 95
——, コミュニケーション 94
腹腔神経叢ブロック **111**, 241
物質依存 68
文献検索式 277

へ

ベタメタゾン 79, 82

ベンゾジアゼピン系抗不安薬　60, 79, **82**, 207
　―― の作用機序　82
　―― の副作用　82
ペチジン　**47**
ペチロルファン　**47**
ペメトレキセド　65
ペモリン　200
ペロスピロン　207
ペンタジン　**47**
ペンタゾシン　**47**, **55**, 64
　―― の最高血中濃度　55
便秘　**59**, 63, 150, **190**
　――, オピオイドスイッチング　194
　――, 下剤（の使用）　192
　―― の原因　191
　―― の定義　15

ほ

ホルネル症候群　27
ボリコナゾール　64
放射線照射後疼痛症候群　**28**
放射線治療　**102**
　―― 晩期障害　28
放射線同位元素　104, 106

ま

麻痺性イレウス　63
麻薬　84
　―― の海外への携帯　86
　―― の管理　84
　―― の交付　84
　―― の自己管理　85
　―― の譲渡・譲受（小売業者間での）　86
　―― の施用　84
　―― の定数保管　85
　―― の取り扱い（病院・診療所での）　85
　―― の取り扱い（薬局での）　86
　―― の廃棄　84, 86
　―― の郵送　86
麻薬拮抗性鎮痛薬　47, **55**, 64
　―― の定義　15
麻薬事故届　85
麻薬処方せん　84
　――, ファクスによる　87
麻薬性鎮痛薬　**51**
麻薬中毒　67, 92
麻薬免許証　84
末梢性感作　21
慢性炎症性疼痛　70

み

ミソプロストール　65
ミダゾラム　62
ミルナシプラン　64
密封小線源治療　104

め

メキシレチン　79, **80**, 228
メサドン　**46**, 54, 56, 66
　――, 肝機能障害患者への使用　57
　――, 血中濃度　54
　――, 心血管系の副作用　62
　――, 腎機能障害患者への使用　56
　――, 透析患者への使用　57
　―― の生体内利用率　54
　―― の注意すべき相互作用　63, 64
メサペイン　**46**
メチルフェニデート　199
メチルプレドニゾロン　166, 262
メトクロプラミド　58, 149, 184
メトトレキサート　65
メロキシカム　65
メントール　61
めまい　63

も

モダフィニル　200
モルヒネ　42, **45**, **53**
　――, 肝機能障害患者への使用　57
　――, 腎機能障害患者への使用　56
　――, 透析患者への使用　56
　―― の最高血中濃度　53
　―― の生体内利用率　53
　―― の精神依存の形成抑制　71
　―― の注意すべき相互作用　63
　―― の薬物相互作用　63
モルヒネ-3-グルクロニド（M3G）　48
モルヒネ-6-グルクロニド（M6G）　48
モルヒネ塩酸塩　**45**
モルヒネ徐放性製剤　147
　―― の比較　148
モルヒネ速放性製剤　147
　―― の定期投与　175
モルヒネ硫酸塩　**45**
モルペス　**45**

や

薬動力学的相互作用　63
薬物動態学的相互作用　63
薬務課　88

ゆ

有痛性骨転移　104
　―― の放射線治療　104
有痛性椎体悪性腫瘍　118
　―― の経皮的椎体形成術　118
誘因のない突出痛　**24**
　―― の定義　13

よ

ヨード 131（I-131）　104
予測できない突出痛　**24**
　―― の定義　13
予測できる突出痛　**24**
　―― の定義　13
陽子線治療　104
腰神経叢ブロック　257
腰仙部神経叢浸潤症候群　**27**, 221

ら

ラクツロース　**59**, 151, 193, 194

り

リスペリドン　**58**, 59, 184, 207
リチウム　65
リトナビル　64
リドカイン　79, **80**, 228
リニアック　103
リファンピシン　64
リンパ腫　26
利益相反　274
離脱症候（群）　40, 55, **69**, 72, 194
粒子線治療　104

る

ループ利尿薬　65
ルビプロストン　59

れ

レスキュー薬　39
　――, 増量間隔　159
　――, 増量幅　159
　―― の効果　34, 171
　―― の定義　14
　―― の投与間隔　171
　―― の投与経路　159
　　――, 経口投与　172
　　――, 静脈内投与　172
　　――, 皮下投与　173
　―― の投与量　171
　―― の副作用　34
レペタン　**47**

ろ

ロキソプロフェン　65
ロラゼパム　206
肋間神経ブロック　246

わ

ワルファリン　64, 65
ワンデュロ　**46**
腕神経叢浸潤症候群　**26**, 221

◆欧文◆

A

ACCP のガイドライン
　――, 肺がんの緩和ケア　312
ACE 阻害薬　65
Aδ 線維　19
addiction　67
AGREE ガイドライン　269
AIDS 患者　207
AMPA 受容体　21
Au-198（金 198）　104

B

Barrier Questionnaire　89
bone-modifying agents（BMA）　79, **82**, 236
breakthrough pain　23
Brief Pain Inventory（BPI）　165, 225

C

C 線維　19
chemoreceptor trigger zone（CTZ）　57
Cl^- チャネルアクチベーター　59
Co-60（コバルト 60）　104
computerized decision support system（CDSS）　98
Cs-137（セシウム 137）　104
CYP2D6　51, 52, 53
　―― 阻害薬　64
CYP3A4　52, 53, 54, 55

—— 阻害薬　64

D
Delirium Rating Scale　206
dependence syndrome　68
DSM-Ⅳ　68

E
EAPC のガイドライン
—— , モルヒネと代替オピオイド　310
—— , 経口モルヒネの副作用対策　308
—— , 突出痛　309
ELNEC-J コアカリキュラム　101
end-of-dose failure　25, 175
ESMO のガイドライン
—— , がん疼痛のマネジメント　306, 311

F
Faces Pain Scale（FPS）　32, 33

G
Gi/o 蛋白質　42
GTP 結合蛋白質（G 蛋白質）　42

H
H_2受容体拮抗薬　134

I
I-131（ヨード 131）　104
ICD-10　68
image-guided radiation therapy（IGRT）　103
intensity-modulated radiation therapy（IMRT）　103
Ir-192（イリジウム 192）　104

K
ketorolac　125

M
M3G（モルヒネ-3-グルクロニド）　48
M6G（モルヒネ-6-グルクロニド）　48
maximum drug concentration time（Tmax）　66
Memorial Delirium Assessment Scale（MDAS）　207
MS コンチン　**45**
MS ツワイスロン　**45**

N
N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体　21
—— 拮抗薬　79, **81**, 224, 229
—— の作用機序　81
—— の副作用　81
N-デスメチルトラマドール　52
NCCN のガイドライン
—— , NSAIDs　301
—— , アセトアミノフェン　301
—— , オピオイド　301
—— , オピオイドの副作用対策　303
—— , 神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬　303
—— , 病態による薬剤の選択　304
—— , 包括的評価　301
—— , 薬物療法以外の対応　304
NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛薬）　65, **74,** 131, 132
—— によるアスピリン不耐（過敏）症　76
—— による胃腸障害　75
—— による血小板機能障害　76
—— による心血管障害　76
—— による腎機能障害　76
—— の作用機序　74
—— の注意すべき相互作用　65
—— の副作用　75
number needed to harm（NNH）　78
number needed to treat（NNT）　78
Numerical Rating Scale（NRS）　32

O
O-デスメチルトラマドール　52
oral transmucosal fentanyl citrate（OTFC）　172

P
PEACE プロジェクト　100
predictable breakthrough pain　24

R
receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand（RANKL）　82

S
selective serotonin reuptake inhibitor（SSRI）　79, 227
serotonin noradrenalin reuptake inhibitor（SNRI）　79, 227
skeletal related event（SRE）　82
spontaneous pain　24
Sr-89（ストロンチウム 89）　104
stereotactic radiotherapy（SRT）　103
SU 薬　65
substance dependence　68

Support Team Assessment Schedule 日本語版（STAS-J） 31, 33

T

tamper resistant formulation（TRF） 55
Tmax（maximum drug concentration time） 66

U

unpredictable breakthrough pain 24

V

Verbal Rating Scale（VRS） 32
Visual Analogue Scale（VAS） 32
vomiting center（VC） 57

W

WHO 方式がん疼痛治療法 **37**
—— の鎮痛薬リスト 38

◆数字・ギリシャ文字◆

2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine（EDDP） 54
5-HT_3受容体拮抗薬 61
α_1受容体遮断薬 62
δ オピオイド受容体 42
κ オピオイド受容体 42
μ オピオイド受容体 42

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン
2014 年版　　定価（本体 3,000 円＋税）

2010 年 6 月 20 日　第 1 版発行
2014 年 6 月 20 日　第 2 版第 1 刷発行

編　集　特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
緩和医療ガイドライン委員会

発行者　古谷　純朗

発行所　金原出版株式会社
〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14
電話　編集 (03)3811-7162
営業 (03)3811-7184
FAX (03)3813-0288
振替口座　00120-4-151494
http://www.kanehara-shuppan.co.jp/

© 2010, 2014
検印省略
Printed in Japan

ISBN 978-4-307-10165-3　　印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY ＜（社）出版者著作権管理機構 委託出版物＞

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は，そのつど事前に，（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。
乱丁，落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。