

平成23年度 浜松がん薬物療法セミナー

2012.1.28

疼痛緩和の基礎知識

聖隷浜松病院 塩川 満

本日のお話 ～疼痛緩和の基礎知識～

- 1) ガイドラインの使い方
- 2) がん性疼痛とは
- 3) 包括的アセスメント（評価）
- 4) 鎮痛薬の使い方
- 5) 副作用に関して

目標・痛みの治療を理解する
・痛みで苦しんでいる患者さんへの
薬学的な関わりを理解すること→実践



ガイドラインの使い方

1章 はじめに(ガイドライン作成の経緯と目的;ガイドラインの使用上の注意;**推奨の強さとエビデンスのレベル**;用語の定義と概念)

2章 背景知識(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;薬物療法以外の疼痛治療法)

3章 推奨(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;特定の病態による痛みに対する治療)

4章 資料(作成過程;文献の検索式;今後の検討課題;海外他機関による疼痛ガイドラインの抜粋)

ガイドラインの使い方

1章 はじめに(ガイドライン作成の経緯と目的;ガイドラインの使用上の注意;**推奨の強さとエビデンスのレベル**;用語の定義と概念)

このガイドラインでは、エビデンスのレベルを、研究デザインだけでなく、目の前の臨床疑問に照らし、総合的に判断している。

「エビデンスのレベル」は高いものから順に「A～C」、
「推奨の強さ」は「1.強い推奨」と「2.弱い推奨」と分類し、
この組み合わせによって**6通りの推奨**を導き出している

推奨の強さは「**推奨によ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**」

ガイドラインの使い方

表4 エビデンスの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

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

オピオイド開始時は、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)

解説 エビデンスはないが専門家の合意により強い推奨

既存のガイドラインとの整合性

EAPC, ESMO, NCCN, ACCPなど

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 124項

ガイドラインの使い方

2章 背景知識

- がん疼痛の分類・機序・症候群 →①がん性疼痛とは
- 痛みの包括的評価 →②包括的アセスメント
- WHO方式がん疼痛治療法 →②鎮痛薬の使い方
- 薬理的知識 →②鎮痛薬の使い方③副作用
- 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
- 薬物療法以外の疼痛治療法

薬理的知識

オピオイド

1. オピオイドとは何か	9. オピオイドの副作用対策 ～その他の症状～
2. 国内で利用可能なオピオイドとその特徴	10. 薬物相互作用
3. 投与経路の変更	11. NSAIDsの相互作用
4. オピオイドローテーション	12. オピオイドと食事の影響
5. 換算表	13. 精神依存・身体依存・耐性
6. 各オピオイドの薬理学的特徴	
7. 特殊な病態でのオピオイドの選択	
8. オピオイドの副作用対策 ～消化器症状～	

非オピオイド鎮痛薬
鎮痛補助薬

がん性疼痛とは

- がん性疼痛はさまざまな痛みを引き起こす。
- 本邦において、がん性疼痛にのみ医療用麻薬を使用する。
- **全人的苦痛**の観点から考慮する必要がある。

- 1) がんが直接の原因となった痛み
- 2) がんに関連した痛み（筋の攣縮、リンパ浮腫、便秘、褥瘡などによる痛み）
- 3) がんの治療に関連して起こる痛み
（手術痕の慢性的な痛み、化学療法に起因した口内炎による痛みなど）
- 4) がん患者に併発したがん以外の疾患による痛み
（変形性脊椎症、骨関節炎など）

WHOによるがん性疼痛の原因別分類

痛みの神経学的分類

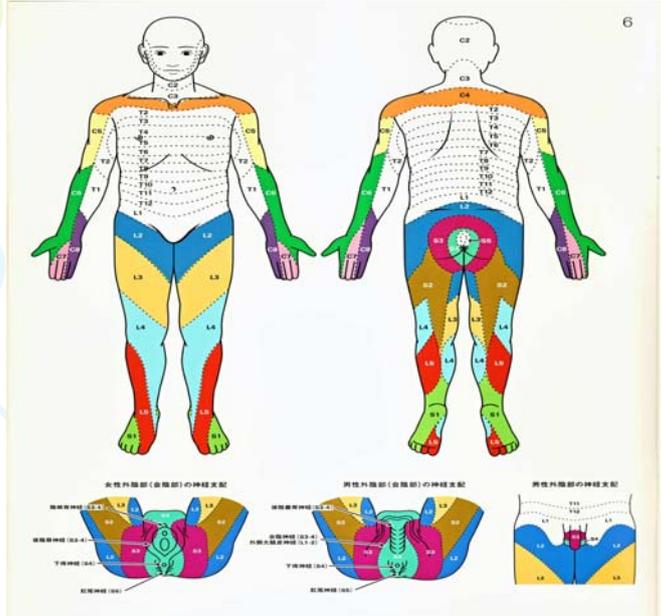
分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	●皮膚や骨・筋肉などの深部体性組織	●消化管のような管腔臓器、肝臓、腎臓などの被膜をもつ固形臓器	●疼痛伝達系の神経自体
痛みをおこす刺激	●切る、刺す、叩くといった機械的刺激 ●炎症などの化学的刺激	●管腔臓器の内圧上昇 ●臓器被膜の急激な伸展	●神経の圧迫、断裂
例	●骨転移に伴う痛み ●リンパ節転移に伴う深部組織障害 ●壁側腹膜、胸膜の炎症	●がん浸潤による消化管の通過障害 ●肝臓の腫瘍破裂などの急激な被膜伸展	●がんの腕神経叢、腰仙部神経叢浸潤 ●脊椎転移の硬膜外浸潤、脊髄圧迫 ●化学・放射線療法後の神経障害
患者の訴え	●疼痛部位が明確で、ズキズキとうずく持続痛、体動時の刺し込むような鋭い痛み	●疼痛部位が不明瞭で、うずく、鈍い痛み、絞られる、押されるような痛み	●しびれて痛い、電撃痛（ビリビリ）、灼熱痛（焼けるような）、アロディニア
随伴症状	●叩打痛や、体動によって痛みが増強	●圧痛、関連痛 ●嘔気、嘔吐、発汗などを伴う場合あり	●感覚低下、感覚異常、運動障害
鎮痛薬の効果	有効	有効	無効な場合がある

がん疼痛管理はじめての一步、薬局、vol.58, No.11, 南山堂（2007）より一部改変

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いう
- 内臓のがんにおいても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を伴う圧痛、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

デルマトームでの高位診断グラフ



どの臓器が「どう痛むか」の一覧表

表1 臓器の痛みの入力レベル、痛みと皮膚知覚異常の出現部位、収縮筋群

内臓	脊髄入力レベル	痛みの出現部位	皮膚痛覚過敏	収縮筋群
食道				
頸部	T2-4			胸部後壁筋群
胸部	T3-6	C2-T10(C2-4, T1-8)	T5-6	胸部後壁筋群
腹部	T5-8			前側壁筋群
胃・十二指腸	T(5)6-9(11)	T(4)6-9(11)	T6-9	前側壁、胸部後壁筋群
肝臓・胆道	T(5)6-9(11)	C3-4(5)、T(2)6-10(L1)	T5-10	前側壁、胸部後壁筋群
膵臓	T(5)6-10(11)	C3-4(5)、T(2)6-10(L1)	T6-8	前側壁、胸部後壁筋群
腎・尿管	T10-12(L2)	T(8)10-L1	T9-L3	前側壁、胸腹部後壁筋群
膀胱	S2-4	T(10)11-L1、L5(S1-4)	S2-4	直腸・会陰部筋群
脾彎曲までの結腸	T10-L1	T(2)7-12	T10-L1	前側壁、胸腹部後壁筋群
脾彎曲以降の結腸	T10-L1、S2-4	T(3)7-12、S(1)2-4(5)	T10-L1、S2-4	前側壁、胸腹部後壁、直腸・会陰部筋群
直腸	S2-4	S2-4	S2-4	直腸・会陰部筋群

痛みの評価

・ 痛みの原因の評価

- ・ 身体所見（視診、触診、筋力低下の評価）
- ・ 画像所見

・ 痛みの評価

- ・ 日常生活への影響（STAS-Jによる症状への対処の必要性に関して評価）
- ・ 痛みのパターン（持続痛、突出痛）
- ・ 痛みの強さ（NRS、VAS、VRS、FPS）
- ・ 痛みの部位
- ・ 痛みの経過
- ・ 痛みの性状（体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛）
- ・ 痛みの増悪因子と軽快因子
- ・ 現在行っている治療の確認
- ・ レスキュー・ドーズの効果と副作用

STAS (Support Team Assessment Schedule)

はホスピス・緩和ケアにおける評価尺度の1つです。

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項目からなります。

医師、看護師など医療専門職による「他者評価」という方法をとるため、患者さんに負担を与えないという利点があります。

疼痛の評価シート

氏名 _____ ID _____
 記入日 _____ 年 月 日
 記入者 (_____)

STAS-J

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きたす 3: しばしばひどい症状があり日常生活に著しく支障をきたす 4: ひどい症状が持続的にある

症状パターン

1. ほとんど症状がない 2. 普段はほとんど症状がないが1日に、何回か強い症状がある 3. 普段から強い症状があり1日の間に強くなり弱くなり繰り返す 4. 強い症状が1日中続く

生活への影響

疼痛が原因で

睡眠

1. よく眠れる
2. 時々起きるがぐっすり眠れる
3. 眠れない

部位

(_____)

1. 以前からの部位 2. 新しい部位

性状

1. びりびり電気が走る、しびれる、じんじんする
2. ズキとズキとする
3. ズーンと重い
4. その他の表現 (_____)

増悪因子

1. 定期薬内服前
2. 夜間
3. 体動
4. 食事(前・後)
5. 排便・排尿
6. その他 (_____)

軽快因子

1. 安静
2. 保溫/温電
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 2. オピオイド (_____)
3. NSAIDs (_____)

○副作用

・眠気 1. なし 2. あり(快)
 3. あり(不快)

・見当識障害 1. なし 2. あり

・便秘 1. なし 2. あり

・嘔気 1. なし 2. あり(嘔吐摂取可能)
 3. あり(嘔吐摂取不可)

●頓用薬(レスキュー)使用

1. なし 2. オピオイド (_____)
 (_____) 回/日

○効果

1. 完全によくなった ○
2. だいぶよくなった ◯
3. 少しよくなった △
4. かわらない ×

○副作用

・眠気 1. なし 2. あり(快)
 3. あり(不快)

・嘔気 1. なし 2. あり(嘔吐摂取可能)
 3. あり(嘔吐摂取不可)

3. NSAIDs (_____)

○効果 (_____) 回/日

1. 完全によくなった ○
2. だいぶよくなった ◯
3. 少しよくなった △
4. かわらない ×

総合評価

(_____)

痛みのパターンによる痛み

- 持続痛

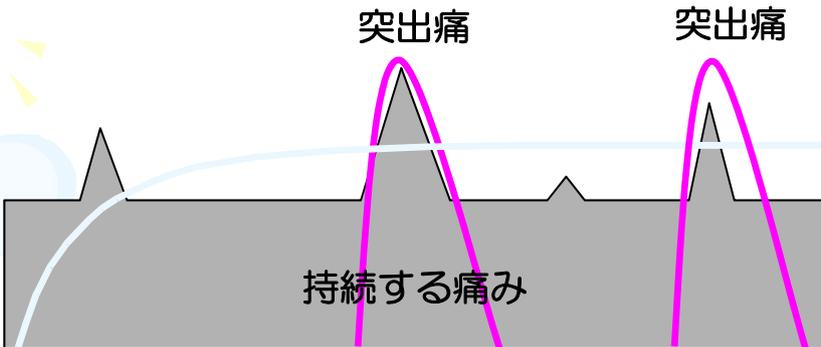
24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛み
- 突出痛

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

	治療の方針	基本的な治療方針
持続痛	「1日を通してずっと痛い」 	オピオイドを増量する
突出痛	「たいていはいいが時々痛くなる」 	レスキューを使う

突出痛には、(1)薬の切れ際の痛み(定期的な鎮痛薬を飲む少し前に痛くなるもの: end-of-dose failure)、(2)体動に伴う疼痛、(3)予測できない突発的な疼痛がある。

がん疼痛の特徴と鎮痛薬の使用法



定時投与薬
(徐放性製剤)

Rescue Dose
(速効性製剤)

Rescue Dose
(速効性製剤)

突出痛について

		体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
予測出来る		体動痛	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
予測できない	痛みの誘因がある	ミオクローヌス, 咳などの不随意的動きに伴う痛み	消化管や膀胱の攣縮などに伴う痛み(痙痛など)	咳, くしゃみなどに伴う痛み(脳脊髄圧の上昇や不随意的動きによる神経圧迫が誘因)
	痛みの誘因がない	特定できる誘因がなく生じる疼痛		
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生じる痛み		

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 19項

痛みの強さの評価

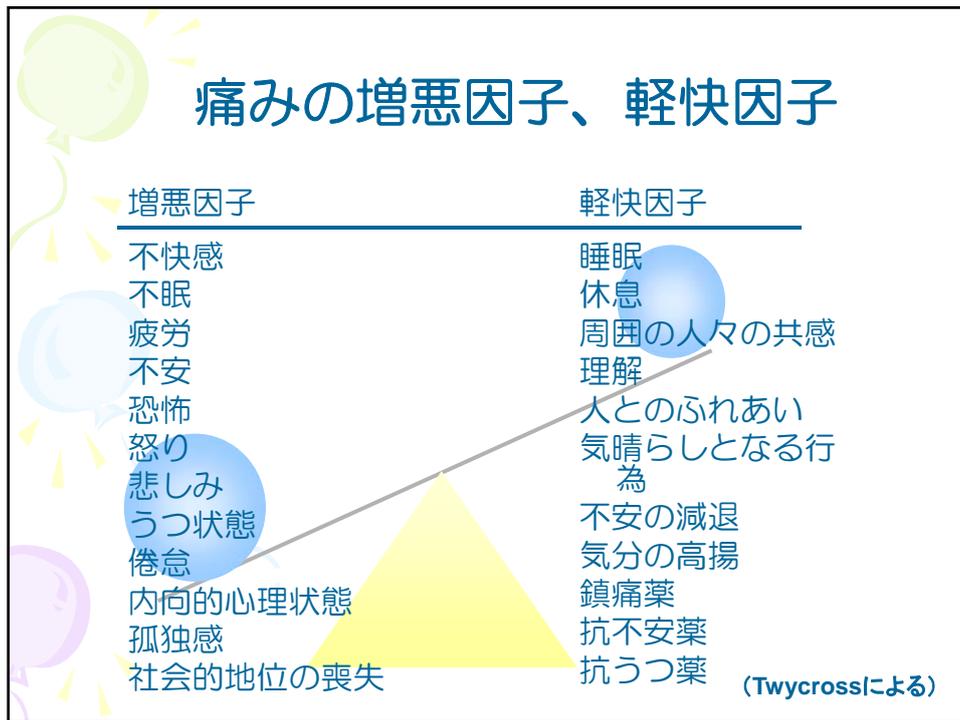
● Visual Analogue Scale (VAS)

● Verbal Rating Scale (VRS)

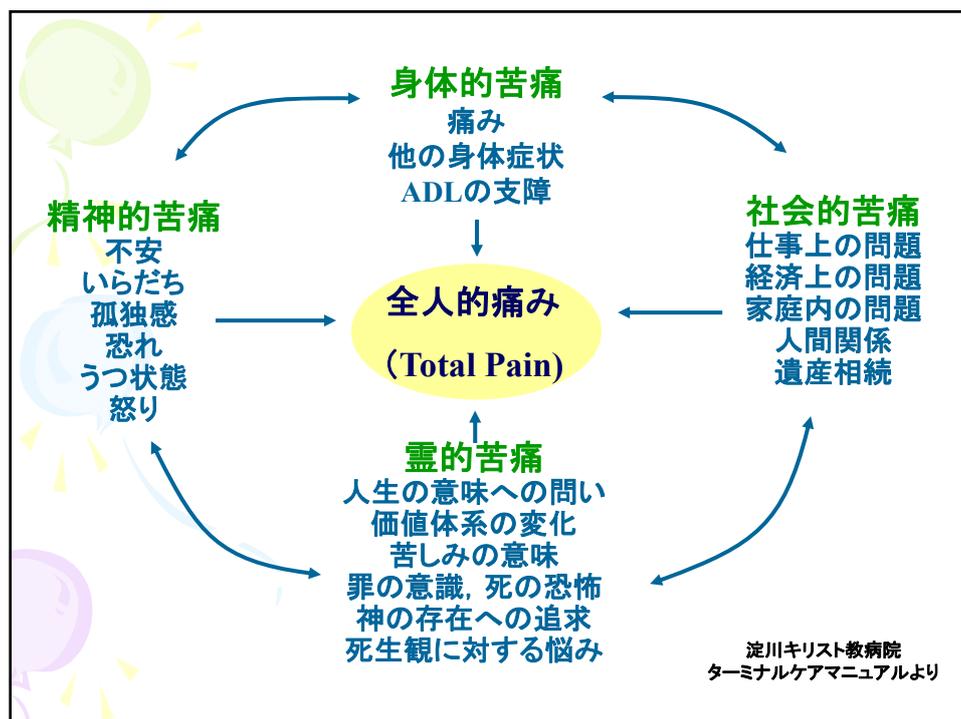
- 0 痛みなし
- 1 弱い痛み
- 2 中程度の痛み
- 3 強い痛み
- 4 激痛

● 0-10の11ポイントの Numerical Rating Scale (NRS)

● Wong-Baker Faces Rating Scale

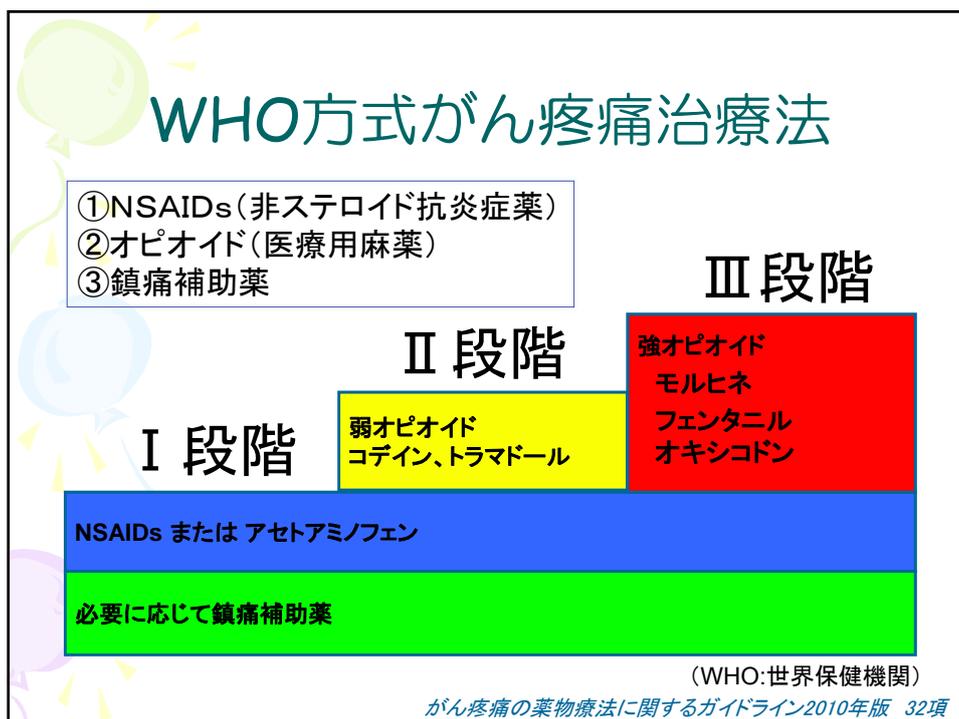


- ## 痛みの確認の仕方
1. **いつから**
 例えば：何日前から、何週前から、重いものを持ったときから
 2. **どこが（どのあたりが）**
 例えば：お腹が、腰が、背中が、ふとももあたりが
 3. **どんなときに**
 痛みが強くなる：動いたとき、長時間座ったとき、寝返りをうったとき
 痛みが楽になる：じっとしているとき、お風呂にはいっているとき
 4. **どのように**
 例えば：うすく、さすように、締め付けるように、だるい、しびれるなど
 例えば：ズキズキ、ピリピリ、キリキリなど
 5. **どのくらい（痛みの強さ）**
 数値や言葉などで表します



鎮痛薬の使い方

- WHO方式がん疼痛治療法
- 医療用麻薬
- 鎮痛補助薬



医療用麻薬：オピオイド

- オピオイド受容体と親和性を示す化合物の総称で、アヘンが結合するオピオイド受容体に結合する物質として命名
- 日本で医薬品として用いられるオピオイド
 - モルヒネ
 - コデイン
 - トラマドール
 - オキシコドン
 - フェンタニル

オピオイドの受容体と薬理作用

受容体		生理作用
μ	μ1	鎮痛(脊髄より上位)、悪心・嘔吐、多幸福感、搔痒感、縮瞳、尿閉、徐脈、低体温
	μ2	鎮痛(脊髄レベル)、鎮静、呼吸抑制、身体・精神依存、消化管運動抑制(便秘)、鎮咳
δ		鎮痛(δ1:脊髄レベル δ3:脊髄より上位) 身体・精神依存、呼吸抑制、便秘、尿閉
κ		鎮痛(κ1:脊髄レベル κ3:脊髄より上位) 鎮静、嫌悪感(身体違和感・気分不快)、興奮、幻覚、鎮咳、呼吸抑制、縮瞳、利尿

(佐伯茂:中枢性神経鎮痛薬使用に際して必要な知識—オピオイド受容体. 緩和医療 1:68-74, 1999)

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 37項 参照

オピオイドの受容体への結合力

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
μ	2.29 (1.97-2.67)	20.26 (15.02-27.32)	0.64 (0.58-0.71)
δ	<500	<500	<500
κ	161.3 (69.62-373.7)	<500	<500

M narita et al:Comparative Pharmacological Profiles of Morphine and Oxycodone under a Neuropathic Pain-Like State in Mice:Evidence for Less Sensitivity to Morphine.Neuropsychopharmacology 10:1-16,2007

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 45項 参照

オピオイドの代謝

オピオイド	主な代謝経路	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)
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*
フェンタニル	肝臓	約10%	約4時間	CYP3A4	ノルフェンタニル(無)
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)
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-デスマチルトラマドール(有)
ペンタジン	肝臓	約5~8%	約2~3時間	グルクロン酸抱合	ペンタジングルクロニド(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

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 45項 参照

オピオイド特徴

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
剤形	末・内服液・錠 徐放製剤・注射	徐放錠・散剤 注射	貼付剤 注射
代謝臓器	肝(グルクロン抱合) (尿中未変化体排泄率2~12%)	肝(CYP2D6、3A4) (尿中未変化体排泄率19%)	肝(主にCYP3A4) (尿中未変化体排泄率10%)
活性代謝物	M-6-G	ノルオキシコドン(CYP3A4) オキシモルフィン(CYP2D6)	ノルフェンタニル(CYP3A4)
腎障害の影響	+++	大きな影響なし	大きな影響なし
嘔気・嘔吐	++	+ ~ ++	+
めまい	++	+	+
便秘	+++	+++	±
眠気	++	+ ~ ++	±
搔痒感	+	±	+(局所)

(的場元弘ほか:ターミナルケア,13(1):11,2003より一部改変)

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 45項 参照

薬物相互作用

表8 主なオピオイドの相互作用

併用薬	主なオピオイド	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	主な機序
中枢神経抑制薬 (フェニチン誘導体、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)		▽	▽		受容体結合の変化
グルクロン酸抱合を抑制する薬物 (シメチジン、メトトレキサート、シスプラチンなど)		△			肝代謝の変化
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برانなど)]			△		肝代謝の変化
CYP3A4阻害薬 (イトラコナゾール、アモダロン、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

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 53項

オピオイドの相互作用について

<CYP2D6阻害剤>併用によりオキシコドンが過量となる

抗がん剤	イマチニブ(グリベック)、タモキシフェン(ノルバディックス)
抗不整脈薬	キニジン、プロパフェノン(プロノン)
抗うつ薬	アミトリプチリン(トリプタノール)、イミプラミン(トフラニール)、クロミプラン(アナフラニール)、トラゾリン(デジレル)、マプロチリン(ルジオミール)
SSRI	パロキセチン(パキシル)、フルボキサミン(デプロメール)、
抗精神病薬	チオリダジン(メレル)、
β遮断薬	メトプロロール(セロケン)、プロプラノロール(インデラル)
その他	アロプリノール(ザイロリック)、シメチジン(タガメット)、セレコキシブ(セレコックス)、テリスロマイシン(ケテック)、テルピンフェン(ラミシール)、

＜CPY3A4阻害剤＞併用によりオキシコドンとフェンタニルが過量となる

抗菌薬	イトナコナゾール(イトリゾール)、フルコナゾール(ジフルカン)、ボリコナゾール(ブイフェンド)、シプロフロキサシン(シプロキサ)、ノルフロキサシン(バクシダール)
Ca拮抗薬	ジルチアゼム(ヘルベッサ)、ニカルジピン(ペルジピン)、ニフェジピン(アダラート)、ベラパミル(ワソラン)
抗不整脈剤	アミオダロン(アンカロン)、アプリンジン(アスペノン)、キニジン、プロパフェノン(プロノン)、ペプリジン(ペプリコール)
抗うつ薬	アミトリプチリン(トリプタノール)、イミプラミン(トフラニール)、クロミبران(アナフラニール)、トラゾリン(デジレル)
SSRI	フルボキサミン(デプロメール)
マクロライド系	エリスロマイシン、クラリスロマイシン(クラリス)
副腎皮質ホルモン剤	デキサメタゾン(デカドロン)、ベタメタゾン(リンデロン)、プレドニゾン
免疫抑制剤	シクロスポリン、タクロリムス(プロGRAF)
PPI	オメプラゾール(オメプラール)、ランソプラゾール(タケプロン)
HIVプロテアーゼ阻害剤	エファビレンツ(ストックリン)、リトナビル(ノービア)
抗がん剤	ゲフィチニブ(イレッサ)、イマチニブ(グリベック)、タモキシフェン(ノルバディクス)、ダサチニブ(スプリセル)、ピカルタミド(カソテックス)、ラパチニブ(タイケルブ)
その他	グレープフルーツジュース、アロプリノール(ザイロリック)、エルゴタミン、メロキシカム(モービック)、グリペンクラミド(オイグルコン)、テオフィリン(テオドール)、キニーネ、バルプロ酸(デパケン)、シメチジン(タガメット)、タナゾール(ボンゾール)、テリスロマイシン(ケテック)、プロモクリプテン(パーロデル)、アルプラゾラム(コンスタン)、ジアゼパム(ホリゾン)、プラナルカスト(オノン)、ワルファリンカリウム(ワーファリン)、ペロスピロン(ルーラン)、エチニルエストラジオール(プロキセソール)

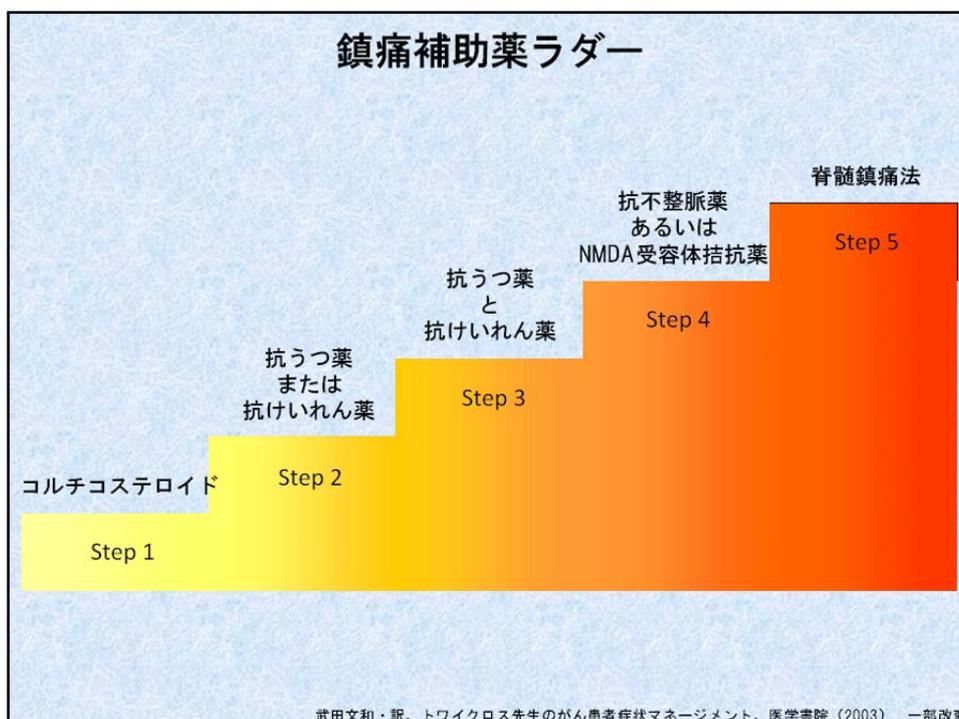
強オピオイド鎮痛薬剤別特徴

	投与経路	変換比	吸収開始時間	最高血中濃度到達時間	効果持続時間	処方間隔(hr)
モルヒネ錠・末・水、オプソ®内服液	経口	1	10分以内	30分~1時間	3~5時間	4時間、但しレスキューでは1時間
MSコンチン®錠	経口	1	1時間	2~4時間	8~14時間	12時間
カディアン®、ピーガード®錠	経口	1	30分~1時間	6~8時間	24時間	24時間
パシーフ®カプセル	経口	1	30分以内	1時間以内	24時間	24時間
アンベック®坐薬	直腸内	2/3	20分	1~2時間	6~10時間	8時間
モルヒネ注射液	持続静注	1/3	直ちに	12時間	8~12時間	
	持続皮下注	1/3	数分	12時間		
	持続硬膜外	1/18	30分	1時間以上		
デュロテップ®パッチ・フエントス®テープ	経皮	1/100	2時間	17~48時間	72時間	72時間
フェンタニル注®	持続静注	1/100	直ちに	12時間	8~12時間	
	持続皮下注	1/100	数分	12時間		
オキノーム®散	経口	2/3	15分以内	1~2時間	3~6時間	6時間
オキシコンチン®錠	経口	2/3	10~20分	2~4時間	8~14時間	12時間
パビナール®	持続静注、皮下注	1.3~2	直ちに	12時間	8~12時間	

がん疼痛緩和ケアQ&A 加賀谷 肇先生 一部改変

鎮痛補助薬について

- ・ 鎮痛補助薬ラダー
- ・ 有効とされる痛みの種類
- ・ 鎮痛補助薬の作用機序
- ・ 開始量の目安と副作用
- ・ 注目されている薬剤
 - ・ プレガバリン



緩和ケアに使われる薬剤 ～抗けいれん薬の使い方について～

【痛みの種類】

ずきずきとしたナイフで刺すような痛み、間欠的で焼けるような痛み

【作用機序】

Naチャンネル、Caチャンネルの阻害

【薬剤】

- ・テグレトール100mg、200mg錠100～200mg・就寝前に服用で開始
副作用：運動失調、ふらつき、吐き気まれなもの（白血球減少、肝障害）
投与禁忌：Ⅱ度以上の房室ブロック、高度の徐脈患者
- ・リボトリール0.5mg錠1mg・朝、夕服用で開始
副作用：眠気、めまい
投与禁忌：重症筋無力症
- ・ガバペン200mg錠600mg・毎食後から開始1200mg／日まで増量可能
副作用：これまでの薬よりふらつき、眠気、めまいは少ない

抗うつ薬の使い方について～

【痛みの種類】

焼けるような、むずむずする痛み、
ひりひり、しびれる痛み（うつ症状がなくても有効）

【作用機序】

Naチャンネル遮断作用、モノアミン再取り込み阻害による下行性疼痛抑制系の賦活

【薬剤】

- <セトミン・ルアトレリン再取り込み阻害薬（SNRI）>
 - ・トレドミン15mg、25mg錠15～30mg・1日1～2回食後服用で開始
(1週間単位で150mgまで増量可)
 - 副作用：動悸、血圧上昇、排尿困難（抗α1作用）
 - 投与禁忌：前立腺肥大患者
肝臓P450を介さず代謝されるため、薬物相互作用をきたしにくい。
- <三環系抗うつ薬>
 - ・トリプタノール、ノリトレン10mg、25mg錠25～50mg
就寝前服用で開始（1週間単位で150mgまで増量可）
 - 副作用：口腔内乾燥、便秘、尿閉、眠気、立ちくらみ
 - 投与禁忌：緑内障、尿閉患者

抗不整脈薬の使い方について～

【痛みの種類】
 抗うつ剤、抗けいれん剤が効かない痛み
 末梢神経の興奮を抑制する「しびれたとような」「締め付けられるような」などの痛み
 などの痛みに有効

【作用機序】
 Naチャネル遮断作用

【薬剤】
 ・メキシチール50mg、100mg錠150mg・朝、昼、夕服用で開始
 副作用：悪心、食欲不振、めまい

有効とされる痛みの種類と鎮痛補助薬

有効とされる痛みの種類	薬効	一般名	代表的な商品名
A：持続的な痛み （続けるような痛み、締め付けられるような痛み、つっぱるような痛み、しびれるような痛み）	（三環系）抗うつ薬	アミトリプチリン	トリプタノール
		アモキサピン	アモキサシ
		ノルトリプチリン	ノリトレン
		イミプラミン	トフラニール
		パロキセチン	パキシル
		フルボキサミン	デプロメール、ルボックス
B：間欠的な痛み （電気が走るような痛み、鋭い痛み、刺すような痛み）	抗けいれん薬 （てんかん治療薬）	カルバマゼピン	テグレートール
		フェニトイン	アレピアチン、ヒダントール
		ガバペンチン	ガバペン
		クロナゼパム	ランドセン、リボトリール、
	バルプロ酸ナトリウム	デバケン、バレリン	
筋れん縮による痛み	中枢神経性筋弛緩薬	バクロフェン	リオレサール、ギャバロン
体性痛、神経障害性疼痛（AおよびB）	抗不安薬・睡眠薬	ジアゼパム	セルシン、ホリゾン、ソナコン
神経障害性疼痛（AおよびB）	NMDA受容体拮抗薬	ケタミン	ケタラール
		イフェンブロジル	セロクラール
	抗不整脈薬・麻酔薬	メキシレチン	メキシチール
リドカイン		キシロカイン	
神経圧迫による痛み、骨転移痛、頭蓋内圧亢進による頭痛	α ₂ 作動薬	クロニジン	カタプレス
		デキサメタゾン	デカドロン、オルガドロン
		ベタメタゾン	リンデロン

がん疼痛管理はじめての一步、薬局、vol.58, No11, 南山堂（2007）より引用

鎮痛補助薬の作用機序

薬効	一般名	電位依存性Na ⁺ チャネル阻害	電位依存性Ca ²⁺ チャネル阻害	NMDA受容体遮断	GABA抑制系の活性化	腫痛に伴う浮腫の軽減 炎症性メディエーターの減少 グリア細胞活性の抑制
(三環系) 抗うつ薬	アミトリプチリン	◎	△			
	アモキサピン	◎	△			
	ノルトリプチリン	◎	△			
	イミプラミン	◎	△			
	クロミプラミン	◎	△			
抗けいれん薬 (てんかん治療薬)	カルバマゼピン	◎				
	フェニトイン	◎	○			
	ガバペンチン		◎		○	
	ゾニサミド	◎	○		◎ GABA _A 受容体作動薬	
	クロナゼパム	○			◎ GABA _A 受容体作動薬	
	バルプロ酸ナトリウム	○		△	◎ GABA合成酵素阻害	
中枢神経性筋弛緩薬	バクロフェン		○		◎ GABA _A 受容体作動薬	
抗不安薬・睡眠薬	ジアゼパム				◎ GABA _A 受容体作動薬	
NMDA受容体拮抗薬	ケタミン	○		◎		
	イフェンブロジル			◎ およびα受容体遮断		
抗不整脈薬・麻酔薬	メキシレチン	◎				
	リドカイン	◎				
α ₂ 作動薬	クロニジン	◎	△			
コルチコステロイド	プレドニゾロン					◎
	デキサメタゾン					◎
	ベタメタゾン					◎

◎：その薬剤の鎮痛効果で主と考えられる機序
○：その薬剤の作用とされる機序
△：その薬剤の作用として報告・推定されている機序
(実験レベルも含む)

がん疼痛管理ははじめの一歩, 薬局, vol.58, No.11, 南山堂 (2007) より引用

鎮痛補助薬の開始用量の目安と副作用

薬効	一般名	開始用量の目安	主な副作用
(三環系) 抗うつ薬	アミトリプチリン	10~25mg/日	眠気、口渇、便秘、食欲不振、尿閉、頭痛、ふらつき、肝機能障害
	アモキサピン	10~25mg/日	眠気、口渇、便秘、排尿困難、食欲不振、視調節障害
	ノルトリプチリン	10~25mg/日	眠気、口渇、便秘、排尿困難、食欲不振、視調節障害
	イミプラミン	10~25mg/日	眠気、口渇、便秘、食欲不振、ふらつき
	パロキセチン	10~20mg/日	眠気、口渇、便秘、排尿困難、食欲不振、ふらつき、肝機能障害
	フルボキサミン	25~50mg/日	眠気、口渇、便秘、排尿困難、食欲不振、ふらつき、肝機能障害
抗けいれん薬 (てんかん治療薬)	カルバマゼピン	100~200mg/日	眠気、ふらつき、めまい、肝機能障害、骨髄抑制
	フェニトイン	100~150mg/日	眠気、ふらつき、肝機能障害
	ガバペンチン	200~400mg/日	眠気、めまい、頭痛、浮腫
	クロナゼパム	0.25~0.5mg/日	眠気、ふらつき、喘鳴、肝機能障害、運動障害、視調節障害
	バルプロ酸ナトリウム	200~400mg/日	眠気、嘔気、肝機能障害、骨髄抑制、高アンモニア血症
中枢神経性筋弛緩薬	バクロフェン	5~15mg/日	眠気、脱力感、嘔気、食欲不振、めまい
抗不安薬・睡眠薬	ジアゼパム	2~10mg/日	眠気、ふらつき、嘔気、便秘、倦怠感、骨髄抑制
NMDA受容体拮抗薬	ケタミン	20~50mg/日	眠気、ふらつき、めまい、悪夢、嘔気、発熱、脳圧亢進
	イフェンブロジル	60~120mg/日	嘔気、口渇、食欲不振、頭痛、肝機能障害、動悸
抗不整脈薬・麻酔薬	メキシレチン	150~300mg/日	嘔気、腹痛、食欲不振、胃腸障害、動悸
	リドカイン	5mg/kg/日	嘔気、せん妄、めまい、霧視
α ₂ 作動薬	クロニジン	0.45mg/日	眠気、口渇、倦怠感
コルチコステロイド	デキサメタゾン	1~8mg/日	高血糖、消化管潰瘍、骨粗しょう症、易感染症、ミオパチー (筋症、筋障害)、自殺企図
	ベタメタゾン	1~8mg/日	

プレガバリン (リリカ®)

【作用機序】

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することによりカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制する

【適用】 末梢性神経障害性疼痛

【投与量】 25～75mgX2回で開始 最高150mg～300mgX2回

【副作用】 めまい、傾眠、便秘、末梢神経浮腫

【注意事項】

・腎障害患者への投与は、換算表に従った投与をする

【特徴】

・線形の体内動態:用量依存的に効果が出る

オピオイドローテーション

定義

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ときに、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

(投与経路の変更は含まない)

適応

副作用が強くオピオイドの増量・継続が困難な場合

鎮痛効果が不十分な場合

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 41項

オピオイド換算表

オピオイド換算表 2010/08/27

経口	モルヒネ散・水/MSコンテン	~30mg	60mg	90mg	120mg	180mg	240mg
	オキシコンテン	~20mg	40mg	60mg	80mg	120mg	160mg
坐薬	アンパック	~20mg	40mg	60mg	80mg	120mg	160mg
注射	塩酸モルヒネ(静注)	~10mg	20mg	30mg	40mg	60mg	80mg
	塩酸モルヒネ(皮下注)	~15mg	30mg	45mg	60mg	90mg	120mg
	フェンタニル注(静注)	~0.2mg	0.4mg	0.6mg	0.8mg	1.2mg	1.6mg
	フェンタニル注(皮下注)	~0.3mg	0.6mg	0.9mg	1.2mg	1.8mg	2.4mg
		↓	↓	↓	↓	↓	↓
貼布剤	フェントステープ 1日ごと	1mg	2mg	(3mg)	4mg	6mg	8mg
	デュロテップMT/パッチ 3日ごと	2.1mg	4.2mg	(6.3mg)	8.4mg	12.6mg	16.8mg
	放出速度	12.5 μg/hr	25 μg/hr	37.5 μg/hr	50 μg/hr	75 μg/hr	100 μg/hr
レスキュー	オプソ/塩酸モルヒネ	5mg	10mg	15mg	20mg	30mg	40mg
	オキノーム	2.5mg	7.5mg	10mg	15mg	20mg	27.5mg
	フェンタニル注(点滴静注)	25 μg/回	25~50 μg/回	50~75 μg/回	50~100 μg/回	75~150 μg/回	100~200 μg/回

	コデイン	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
経口	180mg	30mg	20mg	
経直腸投与		20mg		
持続皮下注		15mg		300 μg
持続静注		10mg		200 μg
経皮投与				1mg/day フェントステープ 2.1mg/3daysデュロテップMT/パッチ

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 42項

ローテーションの実際

切り替え方法を学ぶ

- ・モルヒネ経口からパッチは: 貼ったときに1回併用(1日2~3回製剤)
- ・オピオイド注射からパッチは: パッチ貼付後の12時間後にOFF、または6時間後に半量、12時間後にOFF
- ・オピオイド注射からモルヒネ経口は: モルヒネ経口服用 1時間後にOFF
- ・パッチからオピオイド注射は: パッチ剥離後6時間後に半量で開始し12時間後に全量。ただし、痛みが強い場にはパッチ剥離時に半量で開始し6時間後に全量にする

オピオイドの副作用（基礎知識）

1. 吐気・嘔吐 (30%)
2. 便秘 (100%)
3. 眠気 (30%)
4. せん妄
5. 呼吸抑制
6. 排尿障害
7. 掻痒感
8. 口渇
9. 発汗

原因 → 対策

疾患に起因 オピオイドに起因

オピオイドの副作用とその対策

<まず起こる主な副作用>

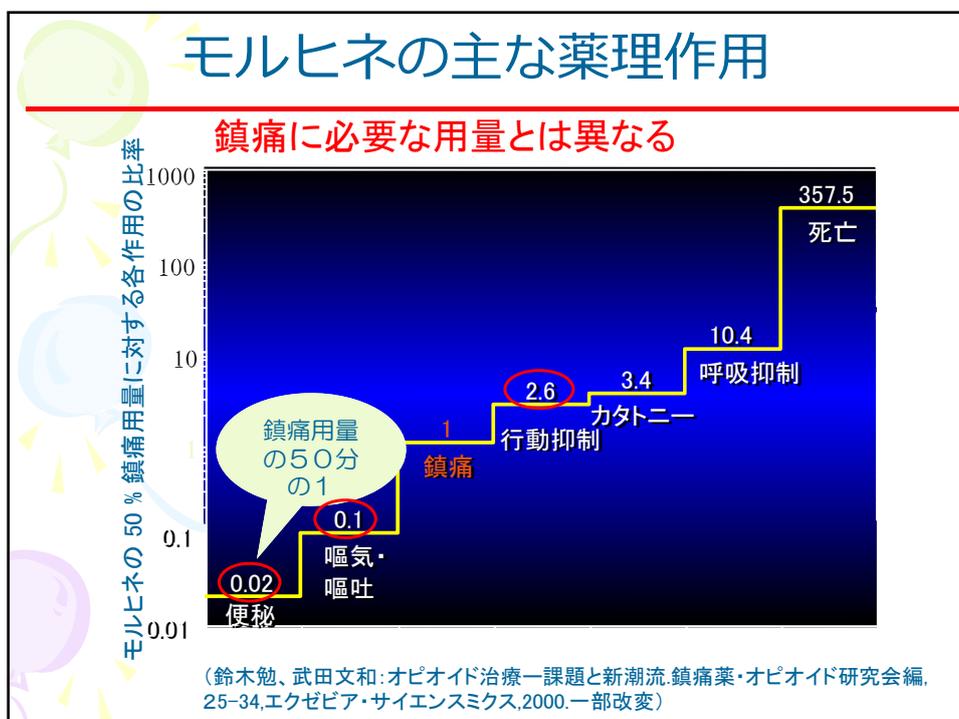
- ・嘔気・嘔吐: オピオイド開始時には**全例で**予防的な治療を行うべき
- ・便秘 : 投与開始直後から見られ**オピオイド投与中は継続する**
- ・眠気 : **過量で発現しやすい**

<退薬現象による症状（副作用）>

- ・精神症状 : 意識混濁、イライラ感
- ・循環器症状 : 頻脈、頻呼吸、異常発汗
- ・消化器症状 : 嘔気、唾液分泌亢進、腹痛、下痢

オピオイドの副作用と出現時期

副作用症状	発現時期
便秘	投与期間中
嘔気・嘔吐	2～3週間
眠気	数日
排尿障害	投与期間中
呼吸抑制	開始時・増量時 腎機能低下時
せん妄・混乱	数日～投与期間中
めまい・ふらつき	数日～投与期間中
かゆみ	投与期間中
発汗	投与期間中



オピオイドの副作用出現率①

便秘；出現率95%、継続的である

大腸刺激性下剤(ラキソベロン®、プルセニド®)、便軟化剤(酸化マグネシウム®、ミルマグ®)

嘔気・嘔吐；出現率30%、発現しても約1~2週間で耐性ができる

第一選択→中枢性制吐剤(ノバミン®、セレネース®)、末梢性制吐剤(プリンペラン®、ナウゼリン®)の使用

眠気；出現率30%、投与初期または増量の直後に起こる。

発現しても3~5日で耐性が出来る。呼び名や軽い刺激ですぐ覚醒する。眠気が強い場合には過量投与を疑う。

せん妄；出現率2~3%、末期がん患者の約30%に混乱がみられるので、モルヒネ以外の原因の鑑別が重要。

痛みがない場合にはモルヒネを減量、同時にセレネース®を使用。モルヒネ不耐性を考慮し他のオピオイド(フェンタネスト®等)に変更することもあり。

オピオイドの副作用出現率②

口内乾燥；出現率50%、水分摂取。唾液の分泌促す(レモン水、キャンデー等)。

人工唾液(サリベート®)の使用。

発汗；出現率30%、夜間に多い、基本的な対策なし。

掻痒感；出現率10%、モルヒネのヒスタミン遊離作用による。抗ヒスタミン剤(ポララミン®等)の使用。

排尿障害；非常に稀。症状強い場合にはハルナール®使用。導尿も考慮。

呼吸抑制；出現率は1~2%、原則に従って投与すれば起こらない。必要時ナロキソン®使用肝・腎機能や全身状態の悪化にもかかわらずモルヒネの量を減量しない場合、神経ブロックなどで突然に痛みが消失した場合に呼吸抑制が生じる可能性があるので注意。

症状の原因を見極めよう（嘔気・嘔吐）

1. 末梢の自律神経系の刺激

消化管系の異常（食道、胃、小腸、大腸）、
胃粘膜刺激、肝腫大・肝被膜の伸展、腹水、
便秘・宿便、咽頭刺激、気管・気管支の刺激

2. CTZを介して

薬剤性、代謝異常（尿毒症、高カルシウム血症、
低ナトリウム血症、肝不全）、感染症、
体液異常（高カロリー輸液、過剰な輸液など）

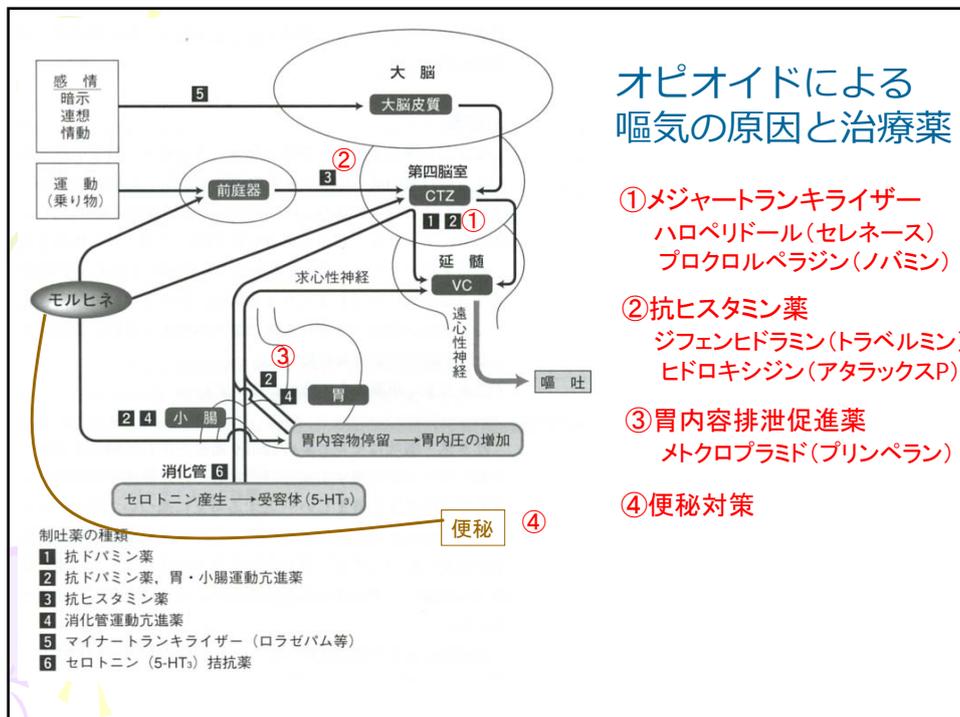
3. 前庭神経を介して

中耳感染症、迷路の炎症、聴神経腫瘍

4. 大脳皮質の刺激

脳腫瘍、頭蓋内圧亢進、頭頸部の放射線治療、
脳浮腫、心因性（痛み、不安、恐れ）

（淀川キリスト病院ホスピス編 緩和ケアマニュアルより）



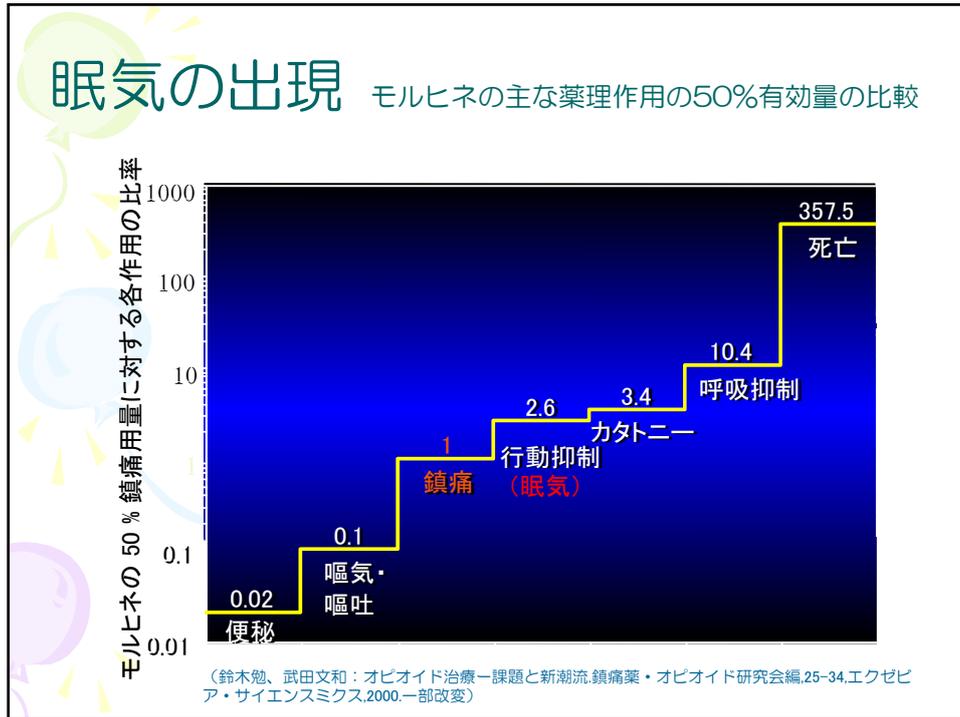
眠気について

- オピオイドによる眠気の特徴を理解
- 患者さんはどうしたいか確認
- 原因について検索
オピオイド以外の原因薬剤の検索
- 代謝能力は
- 相互作用は
- 眠気対策は
薬物療法・ローテーション・投与経路検討

眠気の特徴について

- 30%の患者に起こり、多くは3～5日で耐性
- 眠気の出現
 - ①使用開始後2～3日に起こりやすい
 - ②オピオイドが過量となったとき
 - ③腎機能が低下した時
 - ④全身状態の悪化
 - ⑤痛みが取れてリラックスする場合

⇒患者さんはどうしたいか確認
心地よい眠気か否かを確認



眠気の原因 モルヒネに類似する合併症とモルヒネ以外の薬の副作用

		傾眠	認知障害	悪心・嘔吐	便秘	せん妄	ミオクローヌス
中枢神経	脳、髄膜転移	○	○	○			
	脳血管障害	○	○				
	硬膜外出血	○	○				
代謝性	脱水症	○	○				
	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	○	○				
	肺血症・感染	○	○	○			
機械的	腸閉塞			○			
医原性	三環系抗うつ薬	○	○		○		
	ベンゾジアゼピン系	○	○				
	抗生物質			○			
	ピンカアルカロイド				○		
	フルタミド				○		
	コルチコステロイド					○	
	NSAID S	○		○			
	化学療法	○	○	○			
	放射線治療	○		○			

Cherny N, Ripamonti C, Perina J, et al: Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol 19:2542-2554, 2001.

眠気の対策

- 原因が薬剤以外に考えられるのなら、治療開始
- 原因がオピオイドなら
 - ⇒痛みが取れて、眠気がある⇒減量考慮 ただし、患者に確認
 - ⇒痛みが取れなくて、眠気が多ければ、他の薬剤考慮
 - NSAID s が投与されているか、的確なNSAID s かを確認
 - オピオイドローテーションを検討
- 薬物療法
 - ⇒明確な薬剤は存在しない（メチルフェニデート使用できず）
 - 2C** 精神刺激薬：ペモリン（ペタナミン®） 専門家に相談して使用者慮
 - コリンエステラーゼ阻害：ドネパジル（アリセプト®） 根拠はない
- 投与経路変更
 - ⇒経口から静脈注射、皮下注射へ変更 **2C**

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年版 166項

薬理学的知識

オピオイド

<ol style="list-style-type: none"> 1. オピオイドとは何か 2. 国内で利用可能なオピオイドとその特徴 3. 投与経路の変更 4. オピオイドローテーション 5. 換算表 6. 各オピオイドの薬理学的特徴 7. 特殊な病態でのオピオイドの選択 8. オピオイドの副作用対策 ～消化器症状～ 	<ol style="list-style-type: none"> 9. オピオイドの副作用対策 ～その他の症状～ 10. 薬物相互作用 11. NSAIDsの相互作用 12. オピオイドと食事の影響 13. 精神依存・身体依存・耐性
--	--

非オピオイド鎮痛薬
鎮痛補助薬

依存は起こるか？

非疼痛下

非疼痛下では μ と κ 神経系のバランスがとれている。

↓

モルヒネ投与

モルヒネ投与により μ 神経系が過剰に興奮するため精神依存や耐性が形成される。

依存・耐性を形成

疼痛下

疼痛下において κ 神経系が亢進する。

↓

モルヒネ投与

モルヒネ投与により μ 神経系が亢進されるが、 κ 神経系との調和がとれるため、精神依存や耐性がほとんど形成されない。

依存・耐性をほとんど形成しない

図 慢性疼痛下におけるモルヒネの依存性（動物実験）
 μ 受容体：鎮痛、鎮咳、多幸感、依存
 κ 受容体：鎮痛、鎮咳、嫌悪感

星薬科大学薬品毒性学教室（鈴木勉教授）より

相対的な調和により依存は起きないことが明らかに！

慢性疼痛下におけるオピオイドの精神依存不形成機構

非疼痛時

側坐核 腹側被蓋野

抑制性の調節

GABA神経

ドーパミン神経

非疼痛下では、ドーパミン神経は恒常的にGABA神経により抑制を受けている。また、神経終末からある程度のドーパミンの放出をしている。

↓

不適切な使用

ドーパミン神経 (活性化)

GABA神経 (活性低下)

モルヒネ

精神依存

モルヒネにより腹側被蓋野におけるGABA神経上の μ オピオイド受容体が活性化され、GABA神経が抑制される。次いで、ドーパミン神経の抑制が解除(脱抑制)されドーパミンの遊離が促進される。この現象が薬物依存の引き金となる。

疼痛時

① β -エンドルフィン神経

② ダイノルフィン神経

ドーパミン神経の活性低下

GABA神経

ドーパミン神経

① 慢性疼痛時、腹側被蓋野において μ オピオイド受容体の内因性リガンドである β エンドルフィンの持続的な遊離により μ オピオイド受容体の機能低下(細胞内陥入)が誘発される。
 ② さらに、側坐核においてはドーパミン神経終末のシナプス前膜に対して 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の持続的遊離により、ドーパミンの遊離が抑制される。

このような慢性疼痛時にモルヒネを使用した場合、側坐核におけるドーパミンの過剰遊離は抑制される。

モルヒネ

ドーパミン神経

GABA神経

精神依存の形成抑制

- モルヒネ
- ドーパミン
- ダイノルフィン
- β -エンドルフィン
- μ オピオイド受容体
- κ オピオイド受容体

ガイドライン2010年版 124項

緩和ケアに必要な知識・技能・態度

1. 緩和医療とはなにか
2. 緩和医療で使う薬剤の理解
WHOのラダーの理解
3. 医療用麻薬の理解（中毒にはならない）
オピオイドの使い方（体内動態の理解、ローテーション
レスキューの使い方）
補助薬の使い方（適応外の使い方）
4. 症状緩和に使用される薬剤の特徴の理解
症状を判断する能力
疾患に起因する症状か？薬剤に起因する副作用か？（技能）
5. 患者との対話で注意すること（態度の習得）
コミュニケーションで注意する点の理解

まとめ

1、ガイドラインを上手に活用しよう

背景知識 推奨 をまずは読み込むこと

2、エビデンスが低い場合、何を優先してその行為を行うかをじっくり考えて行動しよう

3、基礎研究は大切なヒントとなる

4、臨床研究を行おう

患者さんのためになろう