

学際領域の診療 Interdisciplinary Practice

緩和医療 Palliative Medicine

1. 緩和医療

1) 定義：緩和ケアは、がんそのものに対する治療に反応しなくなった患者に対する積極的な全人的なケアである。痛みをはじめとした症状緩和が優先され、目標は the best quality of life(最上の生活の質)の達成である(図1)。末期だけでなく治療早期から関わっていくことが推奨されている。緩和医療は、緩和ケアの症状緩和法に関する妥当性を裏付ける研究も含まれる。

(<http://www.aahpm.org/positions/definition.html>)

2) ポイント1：末期だけでなく、がん治療の経過の中で緩和医療の割合が増加していくという考え方で(図1) 広義の緩和ケアを施行していく。

3) ポイント2：苦痛の緩和は身体的な痛みだけでなく、その背景にある精神的な因子、社会的な因子、スピリチュアルな因子(どうして自分だけが、苦痛に耐えて生きる意味がわからない)という全人的な苦痛に対して、チームによるケアが必要である(表1)。

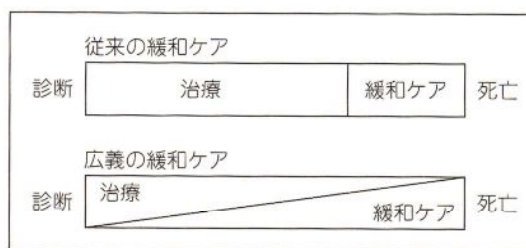
2. 達成目標

がんの痛みを理解し、オピオイドをはじめとした疼痛治療法を理解し実践できるようにする。

3. 緩和医療の実践

個々の患者のゴールは、症状緩和はもとより患者・家族の希望を元にしたbest supportive care(BSC)の実現である。そのためには治療を中心とした病院だけでなく、在宅医療、ホスピス・緩和ケア病棟、患者の自宅近くの病院のトライアングルを有効に利用すべきである。そして、緩和医療は、治療がこれ以上できないからではなく、治療の段階から継続的に行われるようにするべきである。そのためには普段からそれらの施設との連携を密接にとっていくべきである。

がん患者の苦痛に関して、痛みをはじめとして身体症状としての呼吸困難、吐き気・嘔吐、便秘、かゆみ、



(図1) 緩和ケアの概念の変化

(表1) がん患者の全人的な苦痛

- | | |
|---------------|---------------------------------|
| 1. 身体的苦痛 | 痛み、しびれ、全身倦怠感、食欲不振、便秘、嘔気・嘔吐、呼吸困難 |
| 2. 精神的苦痛 | 恐れ、怒り、不安、孤独感、抑うつ、せん妄 |
| 3. 社会的な苦痛 | 金銭的な不安、地位の喪失 |
| 4. スピリチュアルな苦痛 | 生きる意味の喪失感 |

しゃっくり、精神症状としての適応障害(不安、抑うつ)、不眠、せん妄などがある。

したがって、本稿においてすべての症状を説明することはできない。しかし、治療医として、日常の中で遭遇する痛みに対しては後述の「WHO がん疼痛治療指針」を理解し実践できるようにしておく必要がある。自分で対応できること、院内、院外の専門家にコンサルテーションすべきことを理解する。

ちなみに疼痛治療法、緩和ケア関連施設情報に関しては、国立がんセンターホームページから得ることが可能である(<http://www.ncc.go.jp/jp/index.html>)。

4. 緩和医療における研究の意義

緩和医療の実践には、機序に基づく治療法が重要である。経験的なものだけでなく、質の高い研究に裏付けされた evidence based medicine の実践である。しかし、緩和医療の中でのそのような研究はまだ数少ない。神経因性疼痛の機序、呼吸困難の機序、そしてその機序に基づく治療法の開発などテーマは数多くある。臨床につながる研究が期待されている。

5. WHO がん疼痛治療指針

1986年に WHO は誰でもできるがん性疼痛の治療法を発表した¹⁾。その基本は、1) by the mouth(経口投与を基本とする)：患者さんが痛いときにはレスキューのモルヒネをいつでも服用することができるようになり、複雑な機器も必要ないため痛みの治療は自宅でも十分可能となる。2) by the clock(時間を決めて服用する)：薬物の作用時間を考え十分な投与量を時間を決めて服用することが重要である。これによって薬物の血中濃度がある程度一定に保つことができる。3) by the ladder(痛みの強さに応じて)：弱い痛みに対しては、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)やアセトアミノフェンで開始し、中等度、強い痛みに対しては痛みに応じた鎮痛薬を時間を決めて定期的に使用する。4) for the individual：個々の患者で薬剤の有効性、副作用は異なるのでそれぞれにあった薬剤、適量を見つける。5) with attention to detail：細かいところにも気を止め、可能な限り対応する。誰でもできるがん疼痛治療を行うためには以上の5原則に従っていけばよい²⁾。

6. がん疼痛除痛ラダー(図2)

1) NSAIDs はジクロフェナック(ボルタレン® 75mg 分3)、ロキソプロフェン(ロキソニン® 180mg 分3)、などに代表される非ステロイド性抗炎症薬である。消化管潰瘍、腎機能障害、肝機能障害に注意が必要である。最近それらの障害が少ない選択的サイクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害薬(エトドラック、メロキシカム)が発売されている。NSAIDs にはアセトアミノフェンも含まれるが、その他の NSAIDs とは作用が異なり(COX-3)、抗炎症作用は少ない鎮痛薬と考えられている。

2) 弱オピオイド：中等度の痛みに対して使用され、リン酸コデインが含まれるが徐放剤(作用時間が長い)がない。このため中等度の痛みに対して強オピオイドの少量が使用されることが多い(オキシコンチン®など)。

3) 強オピオイド：強度の痛みで使用されモルヒネが代表である。現在使用可能なものはモルヒネ製剤、オキシドン、フェンタニルの3種類である。モルヒネには貼付剤を除くあらゆる製剤、投与経路が使用可能である。使用可能な製剤は表2に示す。

がん性疼痛の治療に当たっては、オピオイドの徐放製剤と速放製剤(痛いときにレスキューで使用)の組み合わせが重要である。また、効き方、副作用のかたは強オピオイドがすべて μ 受容体作動薬であっても、患者それぞれで異なる。患者それぞれにあった

オピオイドの選択を行うことをオピオイドローテーション(スイッチング)と呼ぶ³⁾。

7. オピオイドの実際の使い方

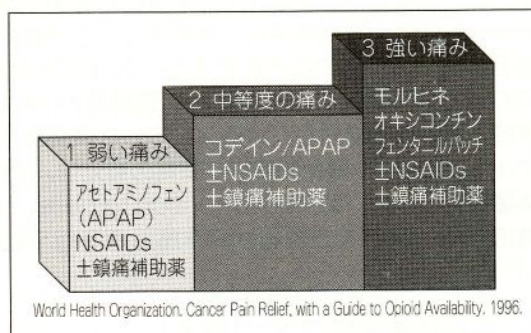
1) 経口投与・経皮的投与：モルヒネ開始量はMS コンチン(10)で20mg/12時間ごと/日である。オキシコンチン[®](5)の開始量は10mg/12時間ごと/日である。フェンタニルパッチの開始量は2.5mg/3日であり、モルヒネ投与量60mg/日(フェンタニル600 μ g/日)に相当すると考えている。オキシコンチン20mg/日はMS コンチン30mg/日に換算している。いずれも吐き気、眠気、便秘が起こる可能性がある。

吐き気に関しては、プロクロルペラジン15~30mg/分3/日が有用である。便秘に対しては酸化マグネシウム1.5g/分3/日(緩下剤)、センナ製剤(プルゼニド12mg/眠前から開始)を併用するとよい。フェンタニルは眠気、吐き気、便秘ともに他のいずれのオピオイドよりも少ないことが知られている。

2) それ以外の投与法：経口投与ができない患者に対しては持続皮下投与、持続静脈内投与が基本となる。モルヒネの場合には経口投与と静脈・皮下投与では、2:1の割合が等量であり、その割合で変更する。フェンタニル静注・皮下注は、モルヒネ静注・皮下注とは1:100の割合で変更するとよい。

8. 各オピオイドの代謝

モルヒネの代謝の中心は、肝でのグルクロンサン包含をうけモルヒネ3グルクロニド(M3G：不活性)とモルヒネ6グルクロニド(M6G：活性代謝産物であり鎮痛効果、副作用あり)とに分かれ腎臓から排泄される。オキシコンチンは肝臓のチトクロームP450で代謝されオキシモルフォン(活性)が発生するが微量であり、ほとんどが非活性代謝産物のみである。フェンタニルの代謝産物も



(図2) WHO 3段階ラダー

(表2) 日本における強オピオイド製剤

		モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
経口	徐放剤	MS コンチン カディア モルベス MS ツワイスロン	オキシコンチン	—
	速放剤	モルヒネ水 (オプソ) モルヒネ散 モルヒネ錠	—	—
静注		1A : 10mg/ml : 40mg/ml	複方オキシコドン 1A : 8mg	1A : 50 μ g/ml
経皮		—	—	フェンタニルパッチ 2.5mg, 5mg, 7.5mg 10mg

非活性産物であり、代謝後は薬物の影響がない。モルヒネは経口投与で肝での first pass effect を受けるため経口の方が、活性代謝産物が多い。モルヒネ初回投与で副作用が強いときには投与経路を静注・皮下注に変更するだけで副作用が減ることもある。

9. その他の鎮痛法

痛みに対する薬物療法は、専門家だけができるものではなく、誰でもできる方法が中心となる。

その点でオピオイドを中心とした WHO 方式は世界各国で取り入れられ広まっている。また、非薬物療法として神経ブロック、鍼灸、経皮的電気刺激療法(TENS)、支持療法などもあることを知り、患者にあわせて組み合わせることが重要である。

10. 婦人科がんの痛みの特徴

婦人科進行がんに関連した痛みは、1. 腫瘍が直接引き起こす痛み、2. 治療に伴う痛み、3. その他のがんに関係のない痛み(感染など)、に分けられる。また、痛みは侵害性疼痛(体性痛、内臓痛)、神経因(障害)性疼痛に分けられる。

1) 腫瘍が直接引き起こす痛み：痛みを起こす原因となる腫瘍は、子宮がん、卵巣がんなどの婦人科腫瘍によって起こるがん性腹膜炎による痛み、骨盤内で増大し骨盤内臓器を圧迫することによって起こる痛み、骨への転移によって起こる骨痛、神経圧迫痛、リンパ節転移による痛み、その他である。痛みの要因としては、(1) 腹腔内でのがん性腹膜炎による炎症性の痛み、(2) 腫瘍により神経が直接巻きこまれて起こる痛み、(3) 骨転移によって骨を通過する神経が圧迫される場合、(4) 筋・筋膜への浸潤による炎症性疼痛、筋肉内を通過する神経への圧迫、(5) 消化管への圧迫による内臓痛、(6) 血管系、リンパ系への圧迫によるもの、(7) その他、に分類される。もちろん神経の浸潤、圧迫の程度によって神経障害性疼痛の程度は異なっていると考えられている。

2) 治療に伴う痛みは、化学療法、放射線療法、婦人科手術によって引き起こされる痛みである。手術により骨盤内の深部の神経を損傷した場合には、損傷された神経の皮膚の受容野の感覚障害がみられる。しかし、がんの再発による痛みが併発している可能性もあり注意が必要である。また、手術体位による神経圧迫の結果生じる神経障害性疼痛も頻度は低いがみられる。化学療法の副作用として起こる痛み、しびれとしては、バクリタキセルやシスプラチンなどによる末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛である。通常は経過とともに苦痛は低下していくが、残存する場合には鎮痛補助薬などでの対応が必要となる。

3) その他の痛みとしては、会陰部、外陰部の感染性の痛みもある。もともと感染しやすい場所でもあり、がんの進行により膀胱・膣瘻になった場合や、がんが皮膚を破って皮膚の表面に露出し出血や膿が出てくる場合がある。感染の痛みに対しては、感染を根本的に改善する策をとるべきであり、場合によっては手術療法も検討する必要があるが、それが不可能な場合には非ステロイド性消炎鎮痛薬、抗生物質の投与による対症的な方法を行う必要がある。化学療法後など血小板数の低下がある場合には、消炎鎮痛薬が使用しづらいためモルヒネ、アセトアミノフェンなどで対応するのがよいと考える。

11. 婦人科がんの疼痛管理上の問題点

婦人科がんは、末期になると骨盤内の腫瘍の増大、浸潤、転移などによって骨盤内臓器への圧迫、障害を呈することにより、患者にとって多くの苦痛症状を起こすことが多い。

1) 腎機能障害に伴う疼痛治療の注意点

婦人科がんの骨盤内腫瘍の進展によって、片側から両側の尿管の閉塞が起こってくる場合がある。片側のみの場合には水腎を起こし腎の萎縮を起こしても問題がないが、それが

両側にわたってくると腎機能障害によって全身状態にも変化が起こることが多い。腎障害は鎮痛薬の排泄に大きな影響を与えることがある。モルヒネは肝臓で代謝されM3G, M6Gに分解されるが、M6Gはモルヒネと同様に鎮痛効果、嘔気などの副作用を持った活性代謝産物である。主として腎から排泄されるため腎機能障害があるとこれが蓄積し眠気、嘔気などが次第に悪化することが多い。重症である場合にはせん妄の原因となることもある。これに対してはオピオイドを活性代謝産物の少ないものに変更するオピオイドローテーションが必要である。経口が可能で腎機能障害が軽度である場合にはモルヒネからオキシコドンへ、腎機能障害が高度である場合、経口ができない場合にはフェンタニルへ変更するとよい。

2) 消化管閉塞に伴う疼痛治療の注意点

消化管の閉塞が進行しイレウス状態になる場合には、経口で投与している鎮痛薬は経口投与以外のものに変更する必要がある。フェンタニルパッチは貼付剤であるため、経口投与ができない場合に有効であるが、疼痛時にレスキューで投与する薬剤の選択に問題がある。直腸内投与が可能である場合にはモルヒネ坐剤でのレスキューを、無理な場合にはフェンタニルの皮下または静脈内投与をPCAポンプで行うなどの対策が必要である。

3) 神経因(障害)性疼痛：難治性神経障害性疼痛を合併することも多く、その痛みは時にがん性疼痛治療の専門医にとってもやっかいな痛みとなることもある。婦人科がんは、比較的生存期間も長く、その結果として痛みの経過も長くなるため、その点でも患者の苦痛の緩和は重要である。一人の患者の中でも痛みの強さ、性質は変化していくため、患者の病状の経過の中である程度症状を予測していくことが重要である。治療が難しい痛みに対しては、痛みの成因、性質を理解し、機序に基づく治療法を組み立てていくことも重要である。また、難治性の痛みに対しては、痛みだけを見るのではなく、精神面でのサポートも含めQOL向上のための全人的なケアが必要である。

12. 神経因性疼痛の機序と治療の要点

神経因性疼痛は感覚神経が圧迫されたり(腰筋症候群)、切断されたり(手術後)して起こる痛みであり、脊髄内の細胞が過敏となることにより痛みが継続する状態とされている。N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体が関連するといわれており、通常オピオイドが効きにくい痛みとされている。この状態を改善し痛みを減じる薬物は鎮痛補助薬と呼ばれ、抗うつ薬(アミトリプチリン10~30mg/眠前など)、抗けいれん薬(クロナゼパム0.5mg/眠前など)、抗不整脈薬(メキシチール300mg/分3/日、リドカイン100~600mg/持続静注・皮下注/日)、NMDA受容体拮抗薬(ケタミン50~300mg/持続静注・皮下注/日など)がある。眠気、便秘などの副作用があり、使用にあたっては緩和ケア科、麻酔科など専門家に相談するのがよい。

13. まとめ

婦人科がんによる痛みの治療は

- 1) 治療が難しい神経障害性疼痛になることが多い
- 2) モルヒネ、NSAIDs、鎮痛補助薬の併用による薬物療法が中心となる
- 3) 局在性のある痛みの中には神経ブロックも検討すべきである
- 4) 病期の変化の中での痛みの変化を把握し、疼痛の原因、モルヒネなどの薬剤の有効性を常に評価し、対応していく必要がある

《参考文献》

1. 武田文和訳. WHO方式がん疼痛治療法(がんの痛みからの解放) 東京: 金原出版, 1987; 45

-
2. 下山直人, 下山恵美. 神経因性疼痛. 誰でもできる緩和医療. 武田文和監修 東京 : 医学書院, 1999 ; 30—38
 3. Twycross R, Wilcock A. Switching opioids ; Symptom Management in Advanced Cancer (third ed.). Oxon : Radcliffe Medical Press, 2002 ; 378—379
〈下山 直人*〉