

## 鎮痛薬を用いた癌疼痛制御



悪性新生物と戦う 3回目資料

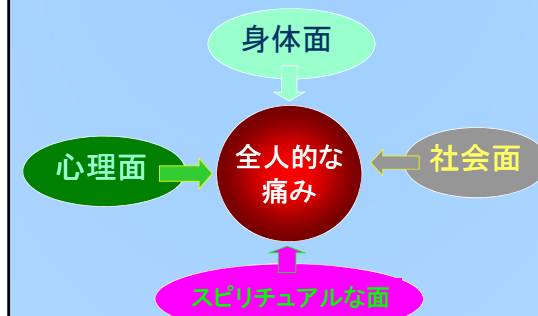
## 痛みとは



がん性疼痛

非がん性疼痛

## Total Pain



## 痛みを表現する言葉

- ・ 鈍い
- ・ 鋭い
- ・ 刺された
- ・ 重苦しい
- ・ 不安
- ・ 圧迫される
- ・ 恐ろしい
- ・ すきすき
- ・ きりきり
- ・ 裂かれる
- ・ うずく
- ・ 締めつけられる
- ・ ぴりぴり
- ・ じりじり
- ・ しびれる
- ・ 違和感
- ・ 電気が走る

## WHO方式がん疼痛治療指針

がん患者ががんの痛みから解放されるように、WHOが作成した指針

- ① 三種類の鎮痛薬を効力の強さに応じて段階的に使用する (WHO 三段階がん除痛ラダー)
- ② 痛みが消える薬用量を時刻を決めて投与する
- ③ できる限り経口で用いる  
(いわゆる「頓用」だけを処方する治療は誤っている)
- ④ 痛みの治療の開始は病期によらない



WHO3段階がん疼痛除痛ラダー

## WHOの3段階癌疼痛治療指針

薬の効力によって順を追って薬物を選択する  
痛みの強さによって薬を選択する。



癌患者で骨転移に伴う強い背部痛をもち、それまで疼痛治療を受けていないというような症例



NSAIDsから始める必要はなく、その痛みの強さに対応するため初回から強力なモルヒネを使うべきである

## 鎮痛薬投与の五原則

- by mouth
- by the ladder
- by the clock
- for the individual
- Attention to detail

長時間痛みを放置すると、難治性の頑固な痛みへと変化する。

難治性疼痛の発現防止には鎮痛薬などによる早期徐痛が重要

難治性疼痛には、  
痛みの悪循環説  
中枢性パターン生成理論、  
中枢神経系の可塑性  
などの原因が考えられる。

## 痛みの強さに応じた鎮痛薬の選択

### 第1段階 非ステロイド抗炎症薬

COX-2 selective: エトドラク, メロキシカム  
ロキソプロフェン, ジクロフェナク, ナプロキ  
セン

### 第2段階 弱作用麻薬系鎮痛薬

コデイン, リン酸コデイン, オキシコドン (低)

### 第3段階 強力麻薬系鎮痛薬

モルヒネ, オシコドン, フェンタニル

## 癌の痛みの治療におけるポイント

1. モルヒネの処方のためらわない
2. 不適当な鎮痛薬の併用はさける
3. 投与間隔を短縮せずに鎮痛薬を増量する
4. 経口投与が可能となき無用な注射をしない
5. 麻薬拮抗性鎮痛薬をモルヒネなどと併用しない
6. 患者や家族への指導を怠らない
7. 痛みの原因を1つ1つ把握し別々に治療する
8. 患者の言うことに耳を傾ける

## モルヒネと痛み

1. モルヒネによく反応する痛み  
内臓転移痛  
軟部組織への浸潤による痛み
2. モルヒネにある程度反応する痛み  
骨転移痛  
神経圧迫による痛み  
頭蓋内圧亢進による痛み

## モルヒネと痛み

3. モルヒネに反応しないまたは抵抗する痛み  
筋れん縮痛 (ジアゼパムを使う)  
痛覚求心路遮断による痛み  
(三環系薬や抗痙攣薬を使う)  
交感神経系が関与した痛み  
(交感神経ブロックを使う)
4. モルヒネに反応するが使うべきでない痛み  
胃膨満痛 (抗鼓腸薬を使う)  
大腸収縮による痛み  
(腸蠕動刺激薬を使う)  
便秘による痛み  
(浣腸、緩下剤を使う)

## 入手可能なモルヒネ製剤

塩酸モルヒネ末 (局方)  
 塩酸モルヒネ錠 (局方)  
 塩酸モルヒネ注射液 (局方)  
 硫酸モルヒネ徐放性製剤  
 塩酸モルヒネ坐剤

## モルヒネ徐放性製剤

### Controlled-release morphine

#### MSコンチン錠

円形のフィルムコーティング錠  
 10mg/30mg/60mg

#### カディアンカプセル・カディアンスティック

徐放性顆粒を充填したカプセル剤  
 20mg/30mg/60mg  
 スティック  
 30mg/60mg/120mg

モルペス: 除放性細粒剤 分包、ボトル



## Rescue dose

がんの痛みを継続的に管理していくためには「不足を補う頓用」すなわち「レスキュー」を使いこなすことが不可欠。「レスキュー」は「痛むときだけ使う頓用」と大きく異なる。

### 基本処方不足を補うもの



## モルヒネの限界量はどのくらいか？

モルヒネには、限界量というものは存在しない (天井のない鎮痛薬)

その患者に必要な量であるならば、モルヒネはどこまでも増量できる。

(5,400mg/日や12,000mg/日のモルヒネの投与で痛みが何とかおさまった患者もいる。)

ただし、ブプレノルフィンやブトルファノールなど他のオピオイドには1日限界量が存在する。

## モルヒネの副作用対策

癌患者の痛みにもルヒネを使用し始めても、副作用対策が不十分だと投与を続けられなくなり、疼痛治療成績は低下してしまう。モルヒネの長期反復投与に際しては副作用防止策を確実に行うことが極めて重要である。特に消化器系の副作用は適切な投与量でも発生するため、発生してから対処する方針よりも、予防してしまう心構えで対処するのがよい。

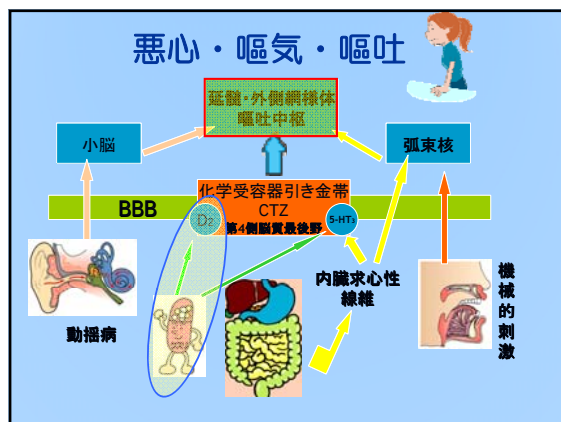
## 便秘

モルヒネを長期反復投与する限り、ほとんど全例に便秘が起こる

モルヒネによる便秘には耐性が出ない

対処法：下剤の併用

センノシド、ピコスルファートナトリウム  
 酸化マグネシウム



### 悪心・嘔気・嘔吐

- CTZのD<sub>2</sub>受容体を刺激することによる吐き気**  
D<sub>2</sub>受容体刺激による。D<sub>2</sub>受容体拮抗薬を使用する。  
5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は無効である。
- 前庭器を過敏にすることによる吐き気**  
車や電車などに乗ったときや、普段は横になっているのに立って体を動かしたときに生じた場合、モルヒネによる前庭器の過敏が原因  
使用薬物は、トラベルミンやホモクロミン。
- 胃内容物排泄抑制のための吐き気。**  
モルヒネの服用時間、食事時間、あるいは歯磨きしたときなどに吐き気が生じた場合、噴門収縮括約筋の緊張を高め胃内容物排泄を抑制したことが原因。  
使用薬剤はリサモール、プリンペラン、ナウゼリンなど。

### 悪心・嘔気・嘔吐 2

モルヒネによる悪心嘔吐は、**投与開始後1週間が最も著しく、その後徐々に軽減して約2週間で消失するか、軽減する。**

一度吐いてしまうと精神的にも薬を継続することは難しいと考えるようになる。

この期間に投与を中止、再開を繰り返してはいつまでたっても嘔気からは解放されない。

**対策：**モルヒネの初回量を十分（1日40mg以上）投与し、患者に一度十分な除痛を経験させる。  
（十分な除痛を経験すると「この程度の嘔気なら痛みより我慢し易い」と考えるようになる）

### 眠気

痛みがとれるまで（除痛に必要な投与量以下）は、強い眠気は起きない

患者や家族には開始前に「痛み止めで少し眠くなることがあるが数日でなくなるので心配することはない」と説明する

痛みがなく眠気が強い場合、過量投与をまず疑い減量する

### 呼吸抑制（過量投与）

痛みがある間（除痛に必要な投与量以下）は、呼吸抑制などの副作用は発生しない。

痛みが消失した後（除痛に必要な投与量以上）で、縮瞳あるいは傾眠傾向となり、これと相前後して呼吸数が減少してきたら注意警報

### 掻痒感

**皮膚の痒みは、モルヒネによるヒスタミン遊離作用による**

硬膜外腔投与例で多くみられる

軽度ならば放置

症状の強い場合はボラミン等が有効なことがある。

## 排尿困難、尿閉

尿閉は、ほとんどが男性で、前立腺肥大や尿道狭窄がある人に起こりやすい

内服や坐薬や、持続皮下注入などの全身的投与ではほとんど起きない。もっぱら、硬膜外腔あるいはくも膜下腔にモルヒネを投与したときに起こる副作用

急性尿閉の形で突然起こるため、24時間たっても兆候がなければ安心

尿閉に対しては、発症の可能性と起こっても数日で自然に消失することをあらかじめ患者に説明しておく。

## ふらつき感

モルヒネ投与開始時にふらつき感が高齢者や全身衰弱の強い患者に起こることが希にある。

この場合、患者には心配しないで様子を見るように説明する。ほとんどは数日で消失する。

## モルヒネの退薬症状

軽度：あくび、流涙、鼻漏、発汗

中等度：振戦、鳥肌、食欲不振、散瞳

強度：落ち着きのなさ、不眠、過高温、呼吸数増加、血圧上昇

重篤：嘔吐、下痢、体重減少

## 患者がモルヒネを拒否するケース

### 患者がモルヒネを拒否する理由 1

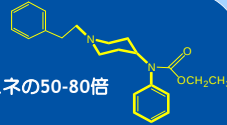
- ① 「モルヒネの投与」イコール「死期が近い」とイメージしてしまう。患者自身が死を意識しながらも、それを認めたくないためにモルヒネを拒否  
全くの誤解であり、モルヒネを投与するか否かは痛みの程度によるのであることをよく説明する。
- ② 神様は自分が耐えることのできない痛みはお与えにならない、つまり耐えられないと感じるのは忍耐力が足りない  
我慢することに敬意を表しながら、痛みを取り除くことを勧めてみる。

### 患者がモルヒネを拒否する理由 2

- ③ 「モルヒネがきかなくなった場合に、服用する痛み止めがなくなる。  
モルヒネの効果には天井がないことをよく説明する。
- ④ モルヒネを使用すると自然の治癒力がなくなる。  
痛みがあると逆に自然の治癒力が低下することを説明する。

## モルヒネ以外の麻薬性鎮痛薬製剤

### フェンタニル



1. 鎮痛効果は、即効性でモルヒネの50-80倍であるが作用時間は短い。
2.  $\mu$ オピオイド受容体を介して作用するが、モルヒネに比べて嘔気・嘔吐、便秘、眠気の頻度は少ない。
3. 肝で代謝され、主な代謝産物であるノルフェンタニルには活性がないため、腎障害がある患者にも使いやすい。
4.  $\mu$ 受容体のうち $\mu_1$ 受容体に親和性が高い。

## $\mu$ 受容体のサブタイプ

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| $\mu_1$ | 鎮痛(上位中枢)J、悪心・嘔吐、多幸感<br>縮瞳、尿閉、掻痒感                      |
| $\mu_2$ | 鎮痛(脊髄レベル)、鎮静<br>呼吸抑制、薬物依存、 <b>消化管運動抑制</b> 、 <b>鎮咳</b> |

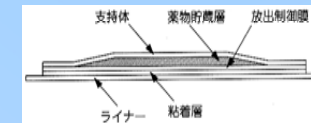
## フェンタニル製剤

### フェンタネスト注射液

### デュロテップパッチ

2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg

単位面積あたりの放出量はいずれも同一



## デュロテップパッチ

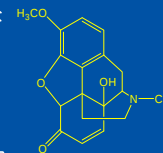
### フェンタニルを経皮的に吸収させるパッチ剤

長時間にわたる安定した血中濃度を維持することを目的

1. 肝での初回効果をうけない。
2. 消失速度が遅いので、フェンタニル自体による副作用が出現した場合には、その除去が問題
3. 吸収量にばらつきが大きいとの報告がある(安定な疼痛管理に経験が必要とする)

## オキシコドン

1. 天然アヘンアルカロイドであるテバインの半合成体
2. 嘔気については、モルヒネよりも少ない。
3. 経口での効力はモルヒネと同程度か、約1.5倍程度
4. 肝で代謝される。
5. 不活性なノルオキシコドンと約15倍程度強力なオキシモルフォンに代謝されるが、経口でのオキシモルフォンの産生はきわめて少ない。



## 除放性塩酸オキシコドン製剤

Controlled-release oxycodone

### オキシコンテン

WHOの3段階除痛ラダーでは、第3段階に指定されているが、低用量(5mg)製剤があるため、第2段階から使用可能

服用後の鎮痛効果の立ち上がりが、MSコンテンなどよりも早い。

レスキューにはモルヒネを用いる。