

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？

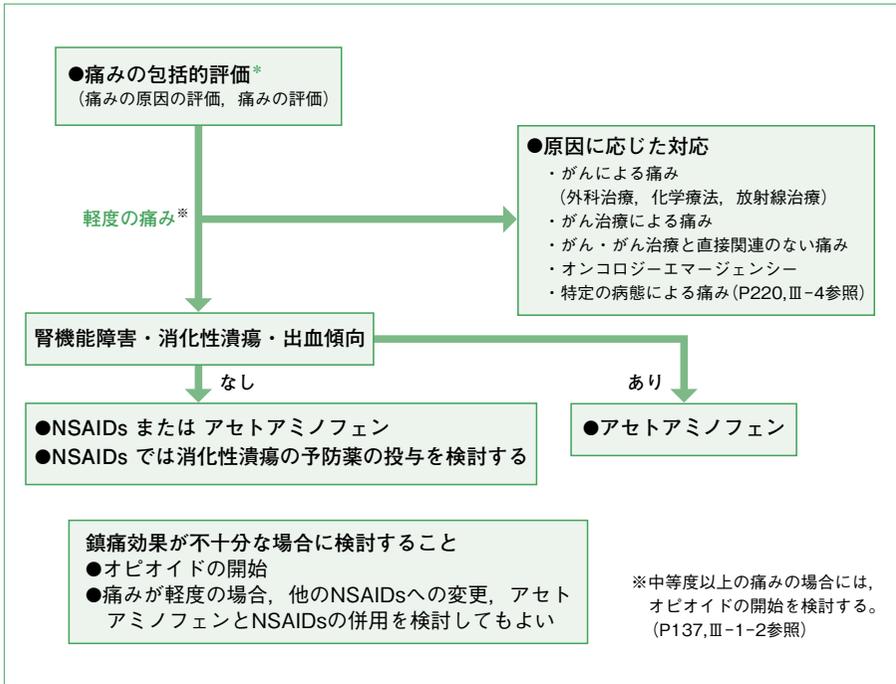
関連する臨床疑問

- ▶ 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、H₂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H₂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、治療効果の評価するものであり、これを行うことで、患者に合わせた疼痛治療を計画することができるようになる。P29 参照。

痛みの原因の評価と痛みの評価を行い、原因に応じた対応を行う。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H₂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。

▶ 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ゼンシー(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、膀胱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。

Ventafriidda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、H₂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H₂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H₂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H₂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H₂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H₂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H₂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H₂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, Schwartz N. Aspirin and pancreatic cancer pain. Gastroenterology 1971 ; 60 : 552-3
- 5) Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz 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 parallel 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

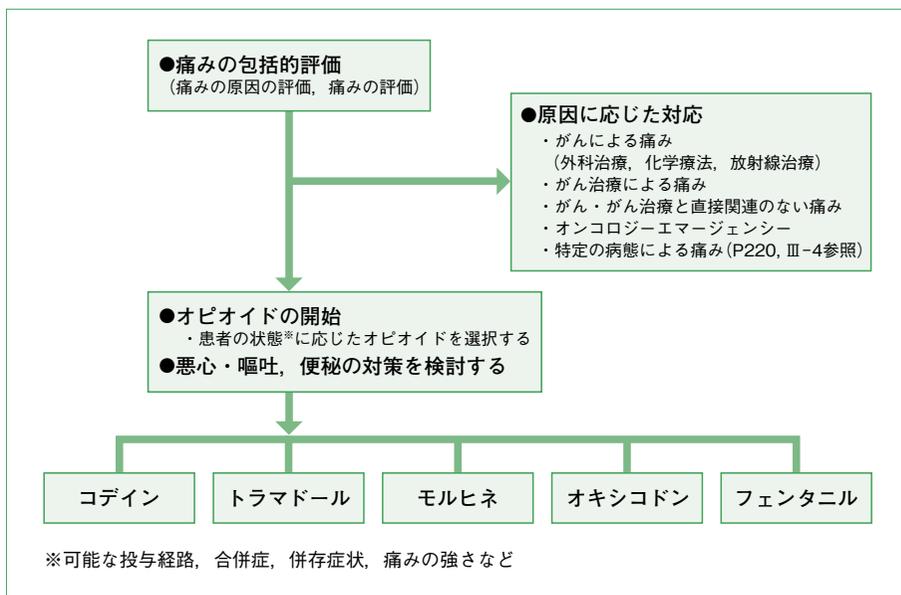
- ▶ 6 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない、または、中等度以上の痛みのあるがん患者に対して、行うべき評価は何か？
- ▶ 7 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない、または、中等度以上の痛みのあるがん患者に対して、オピオイドは、プラセボに比較して痛みを緩和するか？
- ▶ 8 非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛効果が得られない、または、中等度以上の痛みのあるがん患者に対して、あるオピオイドは、他のオピオイドに比較して痛みを緩和するか、副作用が少ないか？
- ▶ 9 オピオイドの製剤や投与方法により、鎮痛効果や副作用に差があるか？
 - ▶ 9-1 モルヒネの速放性製剤は、徐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) ترامadol

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15mg/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、Laurettil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 μ g/hから61 μ g/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 μ g/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付剤 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 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。

Vielvoe-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 $\mu\text{g}/\text{h}$ を使用した。27 日後の投与量の中央値は 50 $\mu\text{g}/\text{h}$ 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是、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, 2009¹⁹⁾)。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, 2008²⁰⁾)。

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、プロクロロールペラジン）、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*を生じないように対応を行う。

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、 $p<0.05$ ）、オキシコド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

EAAPC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, Arkininstall 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-naïve 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. *Acta 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 pre-treated and opioid naïve patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer* 2003 ; 107 : 486-92
- 18) Vielvoye-Kerkmeier AP, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer pain patients : an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naïve 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 Management* 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

① 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

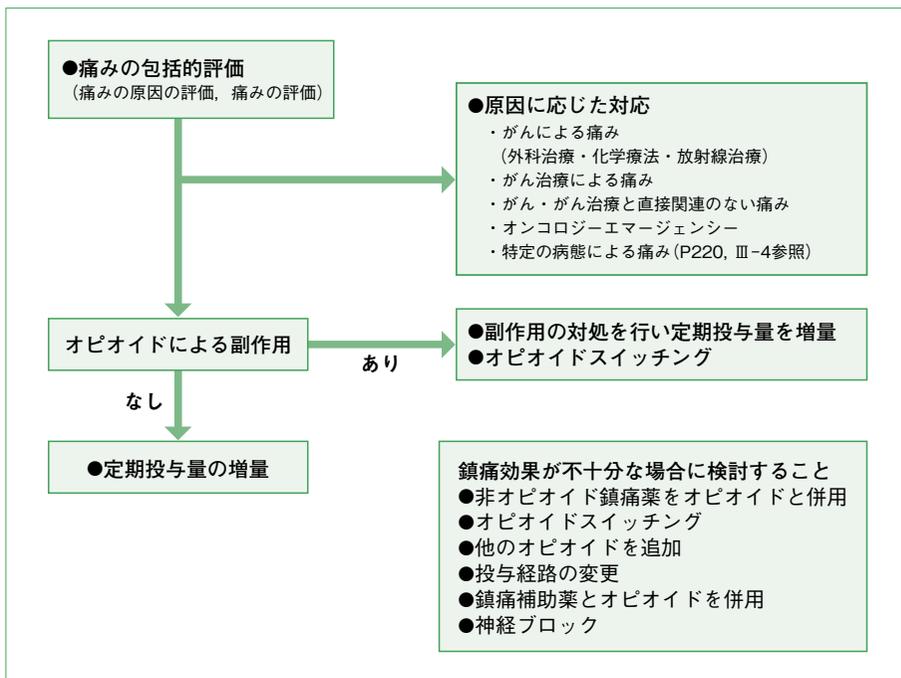
*：「適切な鎮痛効果が得られない」状態
オピオイドを十分に増量しても鎮痛効果が得られない、または痛みがあるにもかかわらず副作用のためにオピオイドを増量できないことと定義した。

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は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とき、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〔Quigley²⁾, 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して示唆される。

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⁾、Mercadanteら²²⁾）と複数の記述的研究（Hardy²³⁾、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小量で併用し、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

② 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？

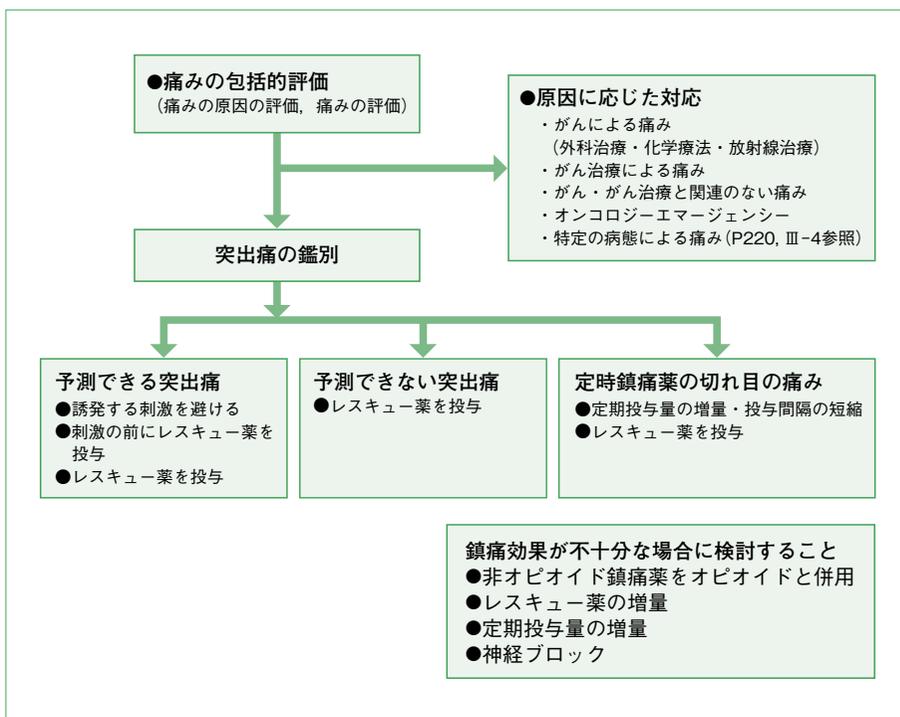
関連する臨床疑問

- ▶ 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ゼンシー（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合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く、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的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

キユ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、一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, Elsnor 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) Elsnor 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, Intraivaia 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