

3 がん疼痛治療の概要

本項では、臨床的に意義があると思われる WHO ならびに海外の学会によるガイドライン 4 編（EAPC, ESMO, APM, NCCN）を選択し、がん疼痛治療の概要として示す。それらの記載のうち主に薬物療法に関連する基本的な部分（特に推奨レベルが記載された部分）、臨床的に意義があると思われる部分を抜粋し、参考となるように要約し適宜補足した。

1 WHO 方式がん疼痛治療法

1 WHO がん疼痛ガイドラインとは

WHO（世界保健機関）は、がん対策の 4 本の柱（予防、早期発見、治療）の一つに“有効ながん疼痛対策”を掲げ、『WHO 方式がん疼痛治療法』を作成した。それを普及するために『がんの痛みからの解放』の第 1 版が 1968 年に、第 2 版が 1996 年に出版された。2018 年には『WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents』として改訂された。

世界的には、いまだ低～中所得国で十分なオピオイドの入手が困難である一方、米国ではオピオイド過剰摂取による健康被害が問題となっている。WHO がん疼痛ガイドラインは、オピオイドを含むがん疼痛治療法のさらなる普及だけでなく、安全性に関しても幅広く網羅され世界的な視点に立脚したガイドラインである。

これまでのガイドラインを改訂する理由として、以下の 4 つが示された。

- 1986 年と 1996 年の WHO 方式がん疼痛治療法は専門家の報告をもとに作成されたが、2018 年の改訂によりエビデンスに基づく標準化された方法で作成されたガイドラインに変更された。
- 臨床診療の進化により、1996 年には利用できなかった新たな疼痛評価法、インターベンション治療、薬剤の投与法が利用可能となっている。そのため、1986 年に導入された三段階除痛ラダーは厳密ながん疼痛治療のプロトコルとしてではなく、限られた薬剤を有効に利用するための教育ツールとして認識されるようになってきた。
- 多くの低～中所得国では、依然としてオピオイドの入手や知識が不十分である。低～中所得国の現実に即したオピオイドの使用ガイダンスを提供する必要がある。
- 世界的ながんの発生率の上昇、高齢化という課題に対処するために臨床診療の改善が必要である。また、疼痛治療に対する障壁の排除を促進し、臨床診療を改善するために、最新のがん疼痛ガイドラインの必要性が高まっている。

2 がん疼痛マネジメントの基本原則

以下に 2018 年に改訂（発表）された WHO のガイドラインの概要を示す。7 つの基本原則と推奨で構成されている。

- ①**疼痛治療の目標**：患者にとって許容可能な生活の質を維持できるレベルまで痛みを軽減する。
- ②**包括的な評価**：がん疼痛マネジメントの最初のステップは常に、患者を評価することである。詳細な病歴，身体診察，心理的状況の評価，適切な疼痛測定ツールを用いた痛みの重症度の評価などが含まれる。安全かつ適切ながん疼痛治療を維持するためには，定期的に再評価を行う必要がある。
- ③**安全性の保障**：がん医療におけるオピオイドの適切かつ効果的な管理は，患者の安全の確保と薬物の社会への転用リスクを減らすために不可欠である。
- ④**がん疼痛マネジメントは薬物療法が含まれるが，心理社会的および精神的ケアも含まれる**：薬物療法ががん疼痛マネジメントの主体である一方で，心理社会的ケアも包括的なケアプランの不可欠な要素である。
- ⑤**オピオイドを含む鎮痛薬は，いずれの国でも使用できるべきである**
- ⑥**鎮痛薬は，「経口的に」「時間を決めて」「患者ごとに」「細かい配慮をもって」投与する**
 - ・経口的に
可能な限り，経口投与で行う。
 - ・時間を決めて
投与は適正な決まった時間に投与する。痛みがとれるまで段階的に増量する。薬の効果がなくなる前に次の投与を行う。患者にあった投与スケジュールを決めて，規則正しく服用する。
 - ・患者ごとに
患者個々の痛みのマネジメントは，上記の 2 つの事項とともに，痛みの種類，痛みの場所，最適な治療の決定について，注意深く評価する。適切な投与量とは，その患者が納得するレベルまで痛みがとれる量である（以前の WHO 方式がん疼痛治療法には，三段階除痛ラダーが含まれていたが，それは概略的な指針にすぎない。患者ごとに詳細な評価を行い，それに基づいて治療法を選択する）。
 - ・そのうえで細かい配慮を
理想的には，患者とその家族が使用できるように，薬品の名前，使用理由，投与量，投与間隔を含め鎮痛薬のレジメンを書き出すべきである。それぞれの薬の副作用について，患者に注意するように指導する。
- ⑦**がん疼痛治療は，がん治療の一部として考えられる**：終末期であるかどうかに関係なく，がん治療の計画に統合されるべきである。患者が痛みを感じている場合は，抗がん治療とがん疼痛マネジメントを同時に行う必要がある。

3 推 奨

推奨は「鎮痛薬」「鎮痛補助薬」「骨転移の痛み」が網羅されている（表 1）。

上記以外の臨床疑問としては，鎮痛薬維持治療では“突出痛の治療”，“オピオイドスイッチングまたはローテーション”，鎮痛補助薬では“抗うつ薬”，“抗痙攣薬”，

表 1 推奨のサマリー

鎮痛薬	導入	推奨： 迅速、効果的かつ安全な疼痛管理を達成するために、臨床的評価および痛みの重症度に応じて、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、アセトアミノフェン、およびオピオイドを単独または組み合わせて使用すべきである。 （強い推奨、質の低いエビデンス） 備考： 痛みの強さに適した強さの鎮痛薬を開始すべきである。 軽度の痛みの鎮痛薬（アセトアミノフェン、NSAIDs）は、中等度または重度の痛みに対して単独で開始されるべきではない。痛みの強さの評価で、適応と判断された場合にはアセトアミノフェンおよび/または NSAIDs と経口モルヒネなどのオピオイドを組み合わせて開始することができる。
	維持療法	[オピオイドの種類の選択] 推奨： 効果的かつ安全な（鎮痛）疼痛管理を維持するために、臨床的疼痛評価および痛みの強さに応じて、どのオピオイドが選択されてもよい。 （強い推奨、質の低いエビデンス） 備考： オピオイドの至適用量とは、患者が許容できるレベルまで痛みを緩和する用量である。オピオイドの効果は患者によって、また、薬剤によっても異なる。
		[オピオイドの投与経路] Best Practice statement： 経口または経皮投与が不可能である場合、患者にとって痛みが少ない皮下投与が筋肉内投与より優先される。
		※中等度のがん疼痛に対し、モルヒネが弱オピオイドに比べ、有害事象は同等で、有効率が高く、痛みの強さをより軽減したと報告されている。
	オピオイドの中止	Best Practice statement： 患者にオピオイドへの身体的依存がありオピオイドを中止する場合、退薬症状を回避するために徐々に減量すべきである。
鎮痛補助薬	ステロイド	推奨： 必要に応じて疼痛管理を達成するために鎮痛補助薬としてステロイドを投与することがある。 （強い推奨、中程度のエビデンス） 備考： 一般的にステロイドの投与はできるだけ短期間の処方とすべきである。 がん疼痛に対するステロイドの最適投与量は、痛みの部位および種類、感染の有無やリスク、がんの病期、糖尿病の有無、ならびに治療の目標など多くの臨床的要因に左右される。 腫瘍周囲の浮腫に起因するがん疼痛または合併症を治療するとき、ミネラルコルチコイド作用が最も少ないステロイドが望ましい。
骨転移による痛み	ビスホスホネート	推奨： 骨転移による骨痛を予防および治療するために、ビスホスホネートを使用すべきである。 （強い推奨、中程度のエビデンス）
	放射線治療	[放射線単回照射と分割照射の比較] 推奨： 骨転移による痛みに対する放射線治療の適応があり、実施可能な場合には単回照射放射線治療を使用すべきである。 （強い推奨、質の高いエビデンス）

[World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018 より作成]

骨転移痛では“モノクローナル抗体”、“ビスホスホネートとモノクローナル抗体の比較”、“ラジオアイソトープ”が検証されているが「明確な推奨ができない」と結論されている。また、WHO がん疼痛ガイドラインは、オピオイドを主体としたが

表2 WHO がん疼痛ガイドラインの鎮痛薬リスト

非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン NSAIDs	
オピオイド	弱	コデイン
	強	モルヒネ ヒドロモルフォン オキシコドン フェンタニル メサドン

NSAIDs：非ステロイド性抗炎症薬

ん疼痛治療が普及していない地域も対象として作成された世界基準のガイドラインであり、オピオイドに関しては日本の現状に必ずしも合わない部分もある。WHO がん疼痛ガイドラインの鎮痛薬リストを表2に示す。詳細は原著を参照されたい。

【参考文献】

- 1) World Health Organization. Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva, 1986
- 2) World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1996
- 3) World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization, Geneva, 2018
<https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>

2 海外のがん疼痛ガイドラインの概要

1 がん疼痛に対するオピオイドの使用：エビデンスに基づいた EAPC の推奨 (Lancet Oncol, 2012)

- European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) の専門家作業部会が、既存の European Association for Palliative Care (EAPC) ガイドラインを他のガイドラインと比較して再検討し、システマティックレビューによるエビデンスレベルに従って作成した推奨文である。
- WHO ステップ2のオピオイド：軽度から中等度の痛み、または、アセトアミノフェンやNSAIDsで十分除痛できない痛み、ステップ2の経口オピオイドを追加することで、重篤な副作用もなく適切な除痛が得られる。コデインやトラマドールの代わりに、ステップ3のオピオイドを低用量で使用してもよい [弱い推奨]。
- WHO ステップ3でのオピオイドの第一選択：経口のモルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン間に明らかな差はないので、中等度以上のがん疼痛に対し、いずれかを第一選択薬として使用する [弱い推奨]。
- メサドン：薬物動態は複雑で、半減期は長い。専門家のみが、中等度以上のがん疼痛に対し、ステップ3の第一選択薬あるいはその次の選択薬として使用する [弱い推奨]。
- ステップ3のオピオイドに追加するアセトアミノフェンやNSAIDsの役割：鎮痛効果を高めるため、あるいは鎮痛に必要なオピオイドの量を減らすため、ステップ3のオピオイドにNSAIDsを追加する。しかし、NSAIDsの使用は重大な副作用を伴うリスクがあるので、特に、高齢者や腎不全、肝不全、心不全の患者では使用を制限する。アセトアミノフェンは、NSAIDsより副作用が少ないことで、ステップ3のオピオイドと一緒に好んで使われるが、その有効性についての根拠は十分ではない [弱い推奨]。
- オピオイドスイッチング：ステップ3のオピオイドを使用しても、十分な鎮痛が得られない、副作用が重篤で難治性である、またはその両方である患者では、他のオピオイドへ変更する [弱い推奨]。
- オピオイドの投与経路：皮下投与は、簡便でありかつ効果的な方法で、経口投与や経皮投与（貼付剤）ができない患者の第一選択となる。持続静注は、皮下投与が禁忌のとき（例えば、投与量が多い・末梢浮腫・凝固異常など）、早急に疼痛コントロールが必要となきに使われる [強い推奨]。

持続静注や持続皮下注は、経口投与や経皮投与で十分な鎮痛が得られない患者に使われる。自分でコントロールができる患者は、持続静注または持続皮下注による自己調節鎮痛法（PCA）を選択できる。直腸内投与は効果的であるが、不快で適切でないことも多いため第二選択とする。貼付剤は、嚥下困難な患者に経口オピオイドの代わりに、ステップ3で優先的に使われる。経口/非経口投与のオピオイド・非オピオイド鎮痛薬で十分な鎮痛が得られない、あるいは副作用の強い患者に対して、オピオイドを局所麻酔あるいはクロニジンと併用して、硬膜外やくも膜下へ投与することを検討する [弱い推奨]。

- オピオイドによる悪心と便秘，その他の副作用：オピオイドによる嘔吐のある患者に，抗ドーパミン薬（例えばハロペリドール）や複数の作用をもつ薬剤（例えばメトクロプラミド）を使用する〔弱い推奨〕。オピオイドによる便秘の管理あるいは予防として便秘治療薬を定期的に使用する。どの便秘治療薬が優れているかというエビデンスはない。難治性の便秘に対し，異なる作用の薬剤の併用は効果がある。通常の便秘治療薬で効果がない場合，methylnaltrexone の皮下投与を考慮する〔強い推奨〕。オピオイドによる鎮静の改善にはメチルフェニデートを使用することができるが，治療域が狭く注意が必要である。オピオイドによるせん妄，幻覚，ミオクローヌス，痛覚過敏のある患者では，減量やオピオイドスイッチングを考慮する〔弱い推奨〕。
- 突出痛：突出痛は，経口の速放性製剤，あるいはフェンタニルの口腔・鼻粘膜投与で対応できる。フェンタニルの口腔・鼻粘膜投与のレスキュー薬は，即効性があり効果持続時間も短いため経口の速放性製剤より好まれる〔強い推奨〕。速放性製剤は，突出痛が起こると予想される 20～30 分前に予防的に使用する〔弱い推奨〕。
- 神経障害性疼痛：神経障害性疼痛を伴うがん患者で，オピオイドの鎮痛効果が十分でない場合，鎮痛補助薬のアミトリプチリンあるいはガバペンチンの使用を考慮する〔強い推奨〕。オピオイドと併用すると，中枢神経系への副作用を引き起こすことがあるため，オピオイドや鎮痛補助薬の量に注意する〔強い推奨〕。

2 がん疼痛のマネジメント：ESMO の臨床ガイドライン（Ann Oncol, 2018）

- European Society for Medical Oncology（ESMO）Guidelines Committee によって作成された，がん疼痛に関するガイドラインである。
- Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System で使用されているエビデンスレベル〔I～V に分類〕と推奨レベル〔A～E に分類〕を用いている。
- 患者の約 3 分の 1 が痛みの強さに応じた適切な疼痛治療を受けていないことが示された 2014 年の系統的レビューを引用し，がん疼痛は世界中の医療システムの主要な問題となる可能性がある」と指摘している。
- 推奨は，「痛みの強さごと」「突出痛」「骨転移痛」「がんによる神経障害性疼痛」「難治性疼痛に対するインターベンション治療」に分けて推奨されている。
- 推奨の要約

【評価】

- 疼痛強度と治療効果は，VAS または NRS を用いて定期的に評価する〔V，D〕。
- 認知機能障害のある患者では，痛みを評価するために，痛みに関連する行動と不快感を観察する〔V，C〕。
- 心理社会的苦痛などのすべての要素を考慮し，評価する〔II，B〕。

【がん疼痛マネジメントの原則】

- 患者に痛みと疼痛マネジメントについて説明し，疼痛マネジメントにおいて積極

的な役割を果たすよう奨励するべきである [II, B]。

- 各薬物の半減期、バイオアベイラビリティ、および作用時間を考慮して、鎮痛薬を定期的に投与し痛みを予防する [II, B]。
- 持続痛に対する鎮痛薬は、必要時ではなく、定期的に処方する [V, D]。
- 鎮痛薬の投与経路の第一選択は、経口投与である [IV, C]。

【軽度の痛みの治療】

- 鎮痛薬は、痛みの重症度に応じた WHO 除痛ラダーで示された薬剤から開始する [II, B]。
- 軽度から中等度の痛みに対してアセトアミノフェンおよびアセトアミノフェンとオピオイドとの併用を支持または否定する十分な根拠はない [I, C]。
- 軽度から中等度の痛みに対して NSAIDs および NSAIDs とオピオイドとの併用を支持または否定する十分な根拠はない [I, C]。

【軽度～中等度の痛みの治療】

- 軽度から中等度の痛みの場合、トラマドール、ジヒドロコデイン、コデインなどの弱オピオイドを非オピオイド鎮痛薬と組み合わせて投与する [III, C]。
- 低用量の強オピオイドは弱オピオイドの代替となる [II, C]。
- 低用量の強オピオイドを弱オピオイドの代替として使用したことで有害事象が増強するという根拠はない [II, C]。

【高度の痛みの治療】

強オピオイド

- 中等度から高度のがん疼痛に対する第一選択のオピオイドは経口モルヒネである [I, A]。
- モルヒネの経口と静注の換算比は 1 : 2～1 : 3 である [II, A]。
- モルヒネの経口と皮下注の換算比は 1 : 2～1 : 3 である [IV, C]。
- フェンタニルおよびブプレノルフィン（経皮または経静脈経路を使用）は、慢性腎疾患ステージ 4 または 5 の患者で最も安全に使用できるオピオイドである（推定 GFR < 30 mL/min） [III, B]。
- オピオイドを増量しても十分な鎮痛が得られない場合、または許容できないオピオイドの副作用がある場合は、異なるオピオイドを考慮する必要がある [III, C]。
- 皮下投与はモルヒネおよびヒドロモルフォンの投与において簡便で効果的であり、経口または経皮吸収でオピオイドを投与できない患者にとって、最初に選択される投与経路である [III, B]。
- 皮下投与の禁忌がある場合（末梢浮腫、凝固異常、末梢循環不良、高用量の投与が必要な場合）、静脈内投与を考慮する必要がある [III, B]。
- 迅速な疼痛コントロールが必要な場合、静脈内投与はオピオイドタイトレーションの選択肢の一つである [III, B]。

投与スケジュールとタイトレーション

- モルヒネ速放性および徐放性製剤は、タイトレーションのために使用することができる。いずれの製剤でタイトレーションする場合でも、突出痛に対する速放性

製剤のレスキュー薬を処方する [Ⅲ, B]。

- 徐放性製剤の定期投与量は、レスキュー薬の総量を考慮して調整する [Ⅳ, C]。

オピオイドの副作用対策

- 下剤は、オピオイド誘発性便秘 (opioid-induced constipation ; OIC) の予防と管理のために定期的に処方する [Ⅰ, A]。
- OIC に対しナロキソンまたは methylnaltrexone の使用を検討する [Ⅱ, B]。
- Naloxegol は OIC に対して非常に効果的である [Ⅱ, B]。しかし、がん患者に対する報告はない。
- オピオイド関連の悪心・嘔吐の治療には、メトクロプラミドと抗ドーパミン薬を使用する [Ⅲ, B]。
- オピオイドによる鎮静 (眠気) を治療するために、他の方法が試みられた場合に限って、精神刺激薬 (例: メチルフェニデート) が提案される [Ⅱ, B]。
- オピオイド誘発性呼吸抑制の治療には、 μ オピオイド受容体拮抗薬 (ナロキソンなど) を速やかに使用する [Ⅰ, B]。

[突出痛]

- 持続痛がマネジメントされていて、オピオイドが有効な突出痛は、速放性のオピオイドで治療する [Ⅰ, A]。
- 経粘膜性フェンタニルは、予測不可能で急速に増強する突出痛に有用である [Ⅰ, A]。
- 緩徐に発症する突出痛には通常の速放性製剤の適応があり、また予測可能な突出痛には 30 分前の速放性製剤の予防投与の適応がある [Ⅱ, B]。

[骨転移痛]

EBRT (外照射)

- 骨転移痛のある患者に対して、8 Gy の単回外照射 external beam radiotherapy (EBRT) を提供する [Ⅰ, A]。
- 照射後に再発した骨転移痛のある患者に、8 Gy の再照射を行う [Ⅰ, A]。
- 転移性脊髄圧迫では、早期診断と迅速な治療が予後に大きく影響する [Ⅰ, A]。
- 転移性脊髄圧迫患者の多くは放射線治療単独が適応となるが、症例によっては手術も検討する [Ⅱ, B]。
- 8 Gy 単回照射を含む寡分割照射 hypofractionated radiotherapy (HFRT) が選択肢となり得る [Ⅰ, A]。一方、長期予後が予測される一部の転移性脊髄圧迫患者では、より長期の放射線治療レジメンが検討され得る [Ⅰ, B]。
- 転移性脊髄圧迫のある患者にデキサメタゾン投与する [Ⅱ, A]。用量は 1 日 8~16 mg [Ⅲ, B]。

標的治療と骨痛

- 去勢抵抗性前立腺がん患者では、ラジウム-223 は骨関連事象の減少、痛みの軽減、生存率の改善に効果的である [Ⅰ, A]。
- ビスホスホネートは予後良好ながん患者の骨転移に対する治療の一つである [Ⅱ, C]。
- 痛みが限局していない場合や、迅速な放射線治療が行えない場合には特にビスホ

スホネートを検討すべきである [Ⅱ, C]。

- ・ビスホスホネートを開始する際は、予防的な歯科処置が必要である [Ⅲ, A]。
- ・デノスマブは、固形腫瘍および骨髄腫の転移性骨病変においてビスホスホネートの代替となる [Ⅰ, A]。
- ・デノスマブは骨転移痛の再発を遅らせるのに有効である [Ⅱ, C]。
- ・デノスマブを開始する前に予防歯科処置が必要である [Ⅲ, A]。

[がんによる神経障害性疼痛]

- ・オピオイド単独では十分な鎮痛が得られない場合にはオピオイドと鎮痛補助薬を併用して治療する [Ⅱ, B]。
- ・神経障害性疼痛の患者には副作用をモニターしながら、三環系抗うつ薬または抗痙攣薬のいずれかを投与する [Ⅰ, A]。
- ・ガバペンチン、プレガバリン、デュロキセチン、三環系抗うつ薬は、神経障害性疼痛の第一選択治療として強く推奨される [Ⅰ, A]。
- ・神経障害性疼痛に対するインターベンション治療は、弱いエビデンスまたは結論の出ていないエビデンスに基づいており、がん以外の神経障害性疼痛症候群の患者に限定すべきである [Ⅱ, C]。
- ・がんによる神経障害性疼痛におけるケタミンの使用を支持するエビデンスが不足している [Ⅱ, D]。

[難治性疼痛に対するインターベンション治療]

- ・熟練したチームによる脊髄鎮痛法は、がん疼痛治療戦略の一部として含まれる [Ⅱ, B]。
- ・腹腔神経叢ブロックは膵臓がん患者の痛みの軽減に安全かつ効果的であり、6 か月までは薬物療法よりも有益である [Ⅱ, B]。
- ・がんによる痛みが制御されていない患者は、脊髄切断術が利用できる [Ⅴ, C]。

3 がんの突出痛のマネジメント：APM による推奨 (Eur J Pain, 2008)

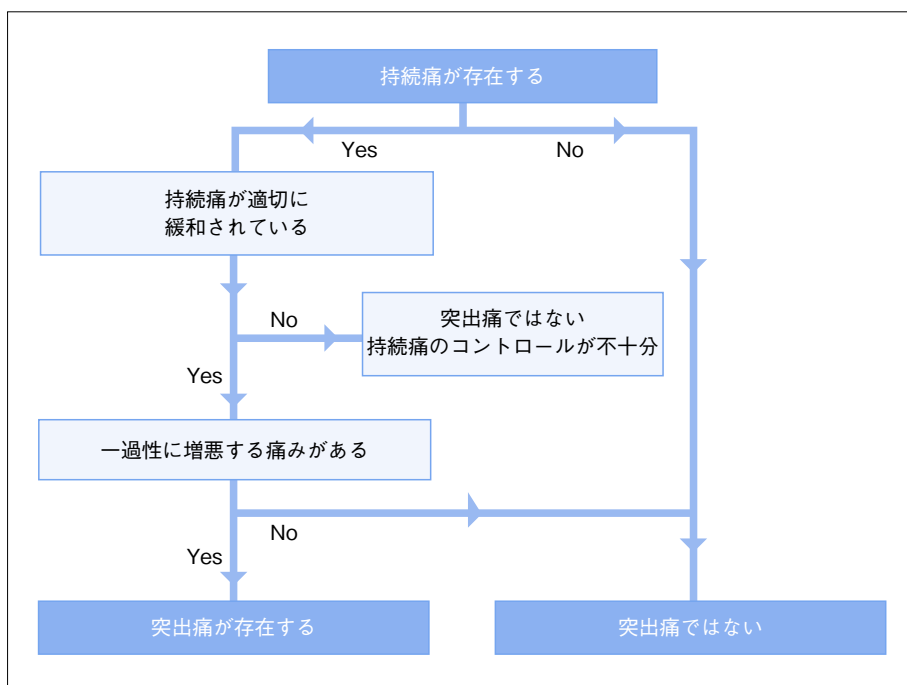
英国・アイルランド緩和医療協会 (Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland; APM) のタスクグループにより作成された、がんによる突出痛のマネジメントに関する臨床ガイドラインである。

突出痛の定義と診断基準が提案され、治療についての推奨が示されている (推奨グレードは A～D に分類)。ほとんどの推奨が、非分析研究または「専門家の意見」による、限られたエビデンスに基づいている (推奨グレード D)。

[突出痛の定義]

持続痛が比較的安定して適切にマネジメントされているにもかかわらず、自発的、または特定の予測可能または予測不可能なトリガーに関連して発生する一時的な痛みの増悪。

図 1 突出痛の診断基準



[Davies AN, et al. Eur J Pain 2009; 13: 331-8 より引用]

【突出痛の診断基準】

図 1 に示す。

【突出痛の 2 つのカテゴリー】

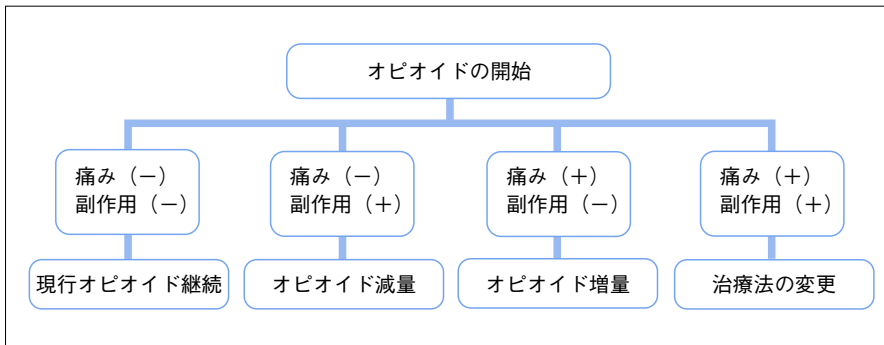
- (1) 自発痛：特定できる原因がない，予測不可能な突出痛
- (2) 随伴痛*：原因が特定でき，ある程度予測可能な突出痛。以下の 3 つのサブクラスに分類される
 - ① 随意的な随伴痛（歩行など）
 - ② 不随意的随伴痛（咳嗽など）
 - ③ 処置による随伴痛（創処置など）

*：p29 の注釈の通り，本ガイドラインでは随伴痛（incident pain）という言葉进行を避けることとしているが，ここでは海外のガイドラインの紹介として随伴痛という言葉を残した。

【12 の推奨のまとめ】

1. 痛みのある患者では，突出痛の有無を評価する（推奨グレード D）。
2. 突出痛のある患者では，突出痛について具体的に評価する（D）。
3. 突出痛のマネジメントは個別化して対応する（D）。
4. 痛みの根本的な原因に対する治療を検討する（D）。
5. 痛みの原因となる因子の回避/治療を検討する（D）。
6. 持続痛に対する定期鎮痛薬の変更を検討する（D）。
7. 突出痛に対するレスキュー薬としてオピオイドを選択する（D）。
8. オピオイドの「レスキュー薬」は，個別にタイトレーションして用量を決定する（B）（図 2）。

図2 オピオイドのタイトレーション



[Davies AN, et al. Eur J Pain 2009; 13: 331-8 より引用]

9. 非薬物療法は、突出痛のマネジメントに役立つ可能性がある (D)。
10. 非オピオイド鎮痛薬は、突出痛のマネジメントに役立つ可能性がある (D)。
11. インターベンション治療は、突出痛のマネジメントに役立つ可能性がある (D)。
12. 突出痛のある患者では、突出痛について反復して評価する必要がある (D)。

突出痛のレスキュー薬として、一定量の経口オピオイドを処方する標準的な方法は推奨できない。また、レスキュー薬の使用は突出痛のマネジメントの一つに過ぎず、痛みの原因に対する治療や定期鎮痛薬の変更など、突出痛そのもののマネジメントを念頭に置く必要がある。

4 成人のがん疼痛：NCCN の臨床ガイドライン (Web, 2019)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ は、全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織NCCN(National Comprehensive Cancer Network) が作成し、年に1回以上改訂を行い、世界的に広く利用されているがん診療ガイドラインである。がん治療や予防・診断と並列に、緩和ケアやがん疼痛のガイドラインも取りあげられている。

NCCN ガイドライン 成人のがん疼痛 2019 年版を以下に要約する。

推奨カテゴリーは [1, 2A, 2B, 3] の4段階に分かれており、すべての推奨はカテゴリー 2A (カテゴリー 2A: 低いレベルのエビデンスに基づいて、介入が適切であるという統一されたNCCN コンセンサスがある) である。

痛みの強さに応じた治療アルゴリズムとアルゴリズムから派生する詳細な各論が示されていることが特徴である。

[がん疼痛マネジメントの原則]

一般原則

- がん疼痛を含めた症状マネジメントは、QOL の向上に寄与することで生存期間に影響を与える。がん疼痛マネジメントは、がん医療に必須である。
- 疼痛治療においては、他の複数の症状または症状クラスターもあわせてマネジメントする。複雑な薬物療法の相互作用と鎮痛薬の誤用のリスクも考慮する。

- 多職種チームが必要である。
- 精神的サポートを提供する。
- 患者ごとに、必要に応じて痛みの評価、治療、オピオイドの安全な使用についての資料を提供する。
- 治療計画ならびに、現実的な目標と測定可能な目標を設定する際に、患者の参加を促す。
- 患者と家族の文化的背景を尊重して、「苦痛」が患者に与える多面的な影響に対処する。

評価

- 診察ごとに痛みのスクリーニングを行う。
- 患者自身の表現による痛みの強さと性状を記録する（突出痛、使用した治療と痛みへの影響、鎮痛に対する満足度、機能への影響、および痛みの治療に関連する患者固有の問題の評価を含む。必要であれば家族/介護者からも痛みや身体機能に関する情報収集を行う）。
- 新たな痛みの出現や痛みの増悪時には包括的な評価を行う。持続する痛みには定期的に評価を行う。
- オピオイドの乱用・誤用・転用のリスクを評価する。

管理・介入

がん疼痛管理の目標は、アウトカムの「5 A」によって示される。

1. Analgesia：鎮痛薬（適切な鎮痛薬）
 2. Activity：活動性〔適切な日常生活動作（ADL）〕
 3. Adverse effects：副作用（有害事象の最小化）
 4. Aberrant drug taking：不適切な薬物の使用（不適切な薬物使用の回避）
 5. Affect：影響（痛みと気分の関連）
- 鎮痛薬の有害事象（特に便秘）の予防は、最重要事項である。
 - 急性の高度の痛みの場合は入院治療を検討する。

再評価

- 疼痛治療が最小の有害事象で、最大の効果を得るために再評価を一定間隔で行う。
- 必要に応じて、患者に次の受診までの期間の痛みの評価を報告するよう奨励する。

[非オピオイド鎮痛薬]

アセトアミノフェン

- 肝機能が正常な成人では、アセトアミノフェンは650 mgを4時間毎または1 gを6時間毎（1日最大投与量は4 g）に投与できる。定期的に投与する場合には、肝毒性を考慮して1日3 g以下とする。
- オピオイドとの合剤は肝毒性を考慮し注意して使用するか、使用しない。

NSAIDs

- 多くのがん患者は腎・消化管・心毒性や血小板減少のリスクが高いため、NSAIDsの慢性的な定期投与は注意が必要である。
- 患者が有効かつ忍容性があると評価するどのNSAIDsを使用してもよい。
- 選択的COX-2阻害薬は血小板凝集能に影響しない。

【オピオイド】

- 至適用量：患者が痛みから切れ目なく解放され、管理のできない副作用を来さない用量である。
- 投与経路：経口投与が一般的であるが、患者の状況に応じて他の投与経路（静脈内、皮下、経皮、粘膜吸収など）も考慮すべきである。
- 増量：必要に応じて、直近 24 時間の使用量（定時投与量＋レスキュー薬投与量）をもとに増量する。増量の速さは痛みの重症度、効果発現時間や持続時間、などにより異なる。
- 種類の変更：十分な鎮痛が得られない、または副作用でオピオイドの増量ができない場合には、オピオイドローテーション^{*}を検討する。オピオイドの種類の変更の他の適応としては、嚥下困難・腎機能障害など患者の状態が変化した場合である。痛みが十分に管理されている場合には、交差耐性が不完全である可能性を考慮して、計算上の等鎮痛用量を 25～50% 減量して変更する。十分にマネジメントされていない場合には、等鎮痛用量の 100% または 125% で開始してもよい。
- 突出痛：定期投与の徐放性製剤に加えてレスキュー薬の追加が必要である。治療法が異なるため「随伴痛」「切れ目の痛み」「持続痛の増悪」に分けて評価する。レスキュー薬は 1 日量の 10～20% を目安に速放性製剤を使用する。必要時には 1 時間以上あけて服用できる。
- 経粘膜性フェンタニル：通常の速放性製剤では効果が得られない、短時間の突出痛に対して考慮する。定時投与薬が不十分な場合には投与しない。他のオピオイドとの換算比はなく、常に最小用量から開始してタイトレーションを行う。
- フェンタニル貼付剤：痛みが不安定な患者には使用しない。定常状態に達する 2～3 日あけて増量し、レスキュー薬の使用量を目安に増量する。
- メサドン：メサドンの処方慣れていない場合には、専門家へのコンサルテーションが必要である。オピオイドの用量が増えると換算比が変化する。相互作用に注意する必要がある。半減期が長く、個人差があるので、増量は 7 日以上あける。メサドン開始前には心電図を確認して、QTc>500 msec では使用しない。
- 減量：①レスキュー薬を必要としない場合、②急に痛みが消失した場合、③非オピオイド鎮痛薬併用により鎮痛効果が改善した場合、④病状が安定して、痛みが制御された場合には、10～20% のオピオイドを減量することを検討する。マネジメントできない副作用があり、痛みが≤3（軽度）の場合には、約 10% のオピオイドの減量を検討する。

*：オピオイドローテーション

委員会では、オピオイドの変更を、オピオイドスイッチング、オピオイドローテーションなど、いずれの用語を用いるか討議した。その結果、Ⅲ章 推奨では「オピオイドの変更」と表記したが（p171 参照）、Ⅱ章 背景知識ではオピオイドスイッチングと表記し、海外のガイドラインでは当該ガイドラインの表記をそのまま使用した。

【副作用対策】

オピオイドの副作用管理の原則

- オピオイドによる有害事象は生じるものと考えて、積極的に予防・対処する。
- オピオイドの副作用は、便秘を除いて一般に時間の経過とともに改善する。副作用が続く場合は、オピオイドローテーションを検討する。
- 適切な投与量調整には、有害事象に関する患者と家族など/介護者からの情報が不可欠である。

便秘

- 毎日オピオイドを服用している患者は、ほとんどの場合、便秘管理の薬剤を必要

とする。

- 予防策：センナ，ポリエチレングリコール，水分や食物繊維の摂取を勧める。オピオイドを増量する場合は，下剤も増量する。
- 便秘が発生した場合：オピオイド以外の便秘の原因を検索する。腸閉塞を除外して，下剤を増量する。下剤の効果が不十分な場合には末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬，ルビプロストン，リナクロチドの投与やオピオイドローテーション（フェンタニル貼付剤やメサドンへの変更）を検討する。

悪 心

- 予防策：便秘でないことを確認する。オピオイド誘発性悪心の既往歴のある患者の場合，制吐薬による予防的治療を推奨する。
- 悪心が発生した場合：悪心の他の原因の評価（中枢神経系病変，化学療法，放射線治療，高カルシウム血症など）。必要に応じて制吐薬を使用する。
- 1週間以上続く：悪心の原因と重症度を再評価する。オピオイドローテーションを考慮する。

【鎮痛補助薬】

- 抗うつ薬と抗癌薬は，がん関連の神経障害性疼痛の治療のための第一選択薬である。
- 抗うつ薬：一般に，うつ病の治療の場合より比較的少量で効果があり効果出現も早い。オピオイドとの併用で，三環系抗うつ薬を低用量で開始し，抗コリン作用による副作用に注意しながら3～5日毎に増量する（例えばノルトリプチリン10～25 mgを就寝前で開始し，50～150 mgまで増量する）。いくつかの抗うつ薬，特に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor；SSRI）はCYP2D6の抑制により肝代謝の薬物の代謝に影響を与えることが明らかになっており，留意が必要な薬物相互作用も報告されている。
- 抗癌薬：オピオイドとの併用で，ガバペンチン100～300 mgを就寝前で開始し，3日毎に900～3,600 mg（分2～3）まで増量するが，高齢者・腎不全症例では注意が必要である。プレガバリンでは25 mgを就寝前より開始し，600 mg（分2～3）まで増量する。いずれの薬剤も腎機能に応じた用量調節が必要である。
- ステロイド：一般的にはミネラルコルチコイド作用の少ない，デキサメタゾンを使用する。神経や骨の浸潤による激痛に有効である。

【参考文献】

- 1) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68
- 2) Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv166-iv191
- 3) Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-8
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Adult Cancer Pain Version 2. 2019-March 15, 2019
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf