

難治性がん疼痛（とうつう）に対する治療～新薬を取り上げる～

名古屋掖済会病院 緩和医療科 部長 家田秀明

1. はじめに

（1）疼痛コントロール技術の進展

当院で緩和ケアを展開するようになって15年経過しましたが、この間の疼痛メカニズムの解明と鎮痛薬の進歩はめざましいものがあります。特に、ここ数年の新薬は鎮痛薬の導入初期から難治性疼痛まで幅広く使え、患者ニーズに応じて開発されています。20年前はモルヒネ製剤やケタミン製剤をいかにうまく使いこなすかで四苦八苦していました。オキシコドン製剤が出て副作用が少なく切れ味のよい新たなオピオイドに喜んでいると、フェンタニル貼付剤が出現し、緩和ケア研修会などの教育普及も手伝って、がん患者の疼痛コントロールは一般化し、がん患者のADL（日常生活動作）は飛躍的に向上しました。

（2）それでも課題、山積

しかし、にもかかわらず、疼痛コントロールに難渋するがん症例は依然存在します。骨転移などのがん自体の進展や排便障害、蠕動（ぜんどう）、感染、出血などによる疼痛増強、がん治療による影響、神経障害性疼痛、関連痛など疼痛メカニズムの複雑難治化はもちろん考えておかなければなりませんし、呼吸困難などの疼痛以外の身体的症状や鬱などの精神的症状が被ってくると、苦痛をさらに悪化させてしまうこともあるでしょう。終末期に至っては、るいそう、拘縮、口腔粘膜障害なども痛みの悪化をもたらす要因となります。

（3）いかに早く対応できるか

こうした、いわゆる難治性がん疼痛は昔からモルヒネなど薬剤だけでなく、放射線照射や口腔ケア、精神支持療法など非薬物療法を含めて総合的に駆使して対応してきたのであり、今でも基本的に考え方は同じだと思います。鎮痛薬の開発や疼痛コントロールの普及で中等度のがん疼痛までは対応できたといえども、通常のNSAIDsやオピオイドが効かないとあって、難治性がん疼痛を抱えたままで苦しんで放置されるがん患者はいまだにいます。難治性がん疼痛に対する戦略は、いかに早く疼痛アセスメントしてマネジメントするか、状況に応じて適切な対応が先んじられるかにかかっているとよいと思います。

ここでは、紙面の関係上、難治性がん疼痛に対する薬物療法に限定して昨今の新しい鎮痛剤を紹介します。

2. 難治化メカニズム

一般に痛みは、侵害受容器に作用して電気シグナルとして末梢神経から脊髄後角を介し、脊髄視床路を上行して大脳皮質感覚野に伝達されますが、大脳辺縁系にも中継されることで痛みの感覚に不快感をも伴うことで苦痛が増すとされています。また、炎症が長引くことで、局所では筋筋膜性疼痛を誘発してくることもあります。末梢神経の損傷による神経間の電氣的短絡が起こったエファプス形成の状態では、アロディニアや灼熱痛などの特有の痛みが問題となってきます。長期的に痛み刺激が持続すると、痛みの神経刺激閾値が低下し、弱い刺激でも過剰に反応する感作という状態が起こることや、脳幹から脊髄後角に投射する下行性抑制系（セロトニン作動性神経やノルアドレナリン作動性神経）の機能低下から脱抑制が起こり、難治化を来すとされています。こうしたメカニズムに応じた鎮痛薬が開発されてきました。

3. 新薬について

(1) ترامadol製剤

WHO 方式ラダー（※）の第2段階に分類される弱オピオイドで、服用2時間程度で最高血中濃度に達し比較的早く鎮痛効果が得られます。また、嘔気や便秘の副作用は比較的少なく医療用麻薬指定がないため早い段階から使いやすいというメリットがあります。ノルアドレナリン、セロトニンの再取り込み阻害作用から下行性抑制系に参与して鎮痛効果を高めることから痛みに加え神経障害性疼痛もある場合には有用な薬剤です。トラムセット®はアセトアミノフェンを1錠中に325 mg含有した配合錠で、トラマール®はOD錠という利点があり、どちらも速効性とはいえないまでも、レスキューにも使えます。どちらも ترامadolとして100 mg＝モルヒネ20 mgに相当するので効果が減弱してきた場合は、強オピオイドへの移行もスムーズにできます。

（※）痛みの強さに応じて、3段階で使用される鎮痛剤が決められていること。

(2) フェンタニルの1日貼付剤

1日用製剤ですが、3日用と同じく速放製剤ではなく、疼痛コントロールが安定してきた場合のオピオイドローテーションで導入されます。毎日張り替えることで忘れにくいというメリットがあるようです。難治性疼痛の場合、貼付剤をどんどん増やしても鎮痛効果が得られない場合があります。高用量の貼付剤を全部スイッチする必要はなく、ある程度のオピオイドベース量として確保し、上方の変動分を他の経口剤を併用して調整することで、薬剤量や副作用が減らせることができます。

(3) R00 (Rapid Onset Opioid) 製剤

突出痛に対するレスキューとしてのフェンタニル製剤が近年発売されました。各種R00製剤どれも口腔吸収製剤で鎮痛効果が5分程度と速効性のため、レスキューとして

使いやすく内服困難な場合でも使用できる大きなメリットがあります。定時投与オピオイド1日量とレスキュー量に相関がない為、患者ごとに注意深く設定していくタイトレーションが必要です。

(4) タペンタドール製剤

薬物乱用を防止するための工夫として、改変防止製剤となっているのが外観の特徴です。徐放製剤でオキシコドンと同等の鎮痛効果が認められ、副作用が比較的少ない点や脊髄後角におけるノルアドレナリン再取り込み阻害作用に基づく神経障害性疼痛に対する鎮痛効果がメリットとして挙げられます。しびれを伴うがん疼痛の導入初期から副作用をあまり気にせず使えるようです。また、肝臓でグルクロンサン抱合されほとんど尿中に排泄されるという代謝のためCYPを介した代謝経路の併用薬にも有用です。

(5) メサドン製剤

オピオイドが高用量になった場合や、難治性疼痛の場合、他のオピオイドに比して有用とされています。 μ オピオイドを介した鎮痛効果に加えNMDA受容体拮抗作用の2重の鎮痛効果を発揮します。薬効発現時間は30分と早い一方で、半減期が長く、生体内利用率も85%と高率のため有用ですが、QT延長や不整脈、呼吸抑制の報告があり、またオピオイド換算比が難しいこともあり、専門家にゆだねた方がよい薬剤と思われます。

(6) デュロキシセチン製剤

抗うつ薬ですが、末梢神経障害性疼痛に有効のエビデンスがあり、国際疼痛学会で神経障害性疼痛治療薬の第1選択薬に考えられており、がん疼痛に加え神経的にも精神的にも効果が期待できる薬剤と思われます。セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用が鎮痛効果を発揮し、化学療法によるしびれにも有効と報告され、比較的早い段階で鎮痛薬との併用が勧められる薬剤です。

(7) アセトアミノフェン静注液

アセトアミノフェンは解熱鎮痛薬として世界中で使用され、その有用性は述べるまでもありませんが、昨今この点滴製剤が発売されました。最大投与量が4000mgまでと改訂されたこともあり、副作用も少なく内服困難な状況でオピオイド以外の鎮痛剤の選択として期待でき、非常に有用な薬剤です。

4. 最後に

新薬にはそれぞれ特徴がありますが、難治性がん疼痛の患者には有用な薬剤が増え、安全に組み合わせて使うこともできると考えます。がん疼痛で放っておかれる患者が少しでもなくなるように、工夫がなされることを期待します。

名古屋掖济会病院

〒454-8502

愛知県名古屋市中川区松年町 4-66

TEL : 052-652-7711

FAX : 052-652-7783

URL : <http://nagoya-ekisaikaihosp.jp/>